Marillia Lima Costa | Júlia de Miranda Moraes | Matheus Felipe de Oliveira
(Organizadores)

INTEGRAÇÃO E INTERDISCIPLINARIDADE NO ESTUDO DO CORPO HUMANO SAUDÁVEL

A Base do Raciocínio Clínico

Ano 2024

Integração e interdisciplinaridade no estudo do corpo humano saudável: a base do raciocínio clínico

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Marillia Lima Costa
Júlia de Miranda Moraes
Matheus Felipe de Oliveira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I61 Integração e interdisciplinaridade no estudo do corpo humano saudável: a base do raciocínio clínico / Organizadores Marillia Lima Costa, Júlia de Miranda Moraes, Matheus Felipe de Oliveira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-2839-8
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.398240309

1. Corpo humano. I. Costa, Marillia Lima (Organizadora). II. Moraes, Júlia de Miranda (Organizadora). III. Oliveira, Matheus Felipe de (Organizador). IV. Título.

CDD 612

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Atualmente, um crescente movimento de contestação às metodologias tradicionais de ensino tem-se tornado cada vez mais evidente, emergindo a necessidade de participação mais ativa dos estudantes no processo de ensino-aprendizagem. A aprendizagem ativa proporciona a interação do aluno com o assunto estudado, de forma a construir o seu conhecimento. Quanto mais integrados e contextualizados estiverem os conteúdos abordados nas disciplinas da grade curricular, melhor será a aceitação e o entendimento por parte do aluno. Pensando nisso, a confecção de um material didático com as disciplinas básicas da área da saúde, como anatomia, bioquímica, fisiologia e histologia, expostas de forma integrada, constitui uma importante estratégia de ensino-aprendizagem. Fazer a associação entre esses conteúdos tem fundamental importância para entender a funcionalidade do corpo humano de forma interligada e não “em caixas”.

Foi pensando em mostrar que o funcionamento do organismo ocorre de maneira interdependente e correlata, que este material foi elaborado com os conceitos básicos de forma integrada. Este material entra no estudo dos alunos como direcionamento dos pontos mais relevantes de cada tópico, proporcionando a interrelação entre os conteúdos de cada disciplina, dando uma visão contextualizada dos assuntos trazidos de maneira isolada e fragmentada em sala de aula e nos livros didáticos. Ainda, os materiais integrados otimizam o tempo de estudo do aluno, uma vez que transmitem as informações de maneira direta e organizada, facilitando a compreensão e a retenção do conhecimento. É essencial enfatizar a importância da integração dos conteúdos lecionados e sua aplicabilidade no cotidiano profissional dos estudantes. A interdisciplinaridade amplia os horizontes do pensar humano, condicionando um raciocínio mais abrangente, porém preciso, no processo entre compreender e aplicar os conhecimentos adquiridos.

Este material, portanto, tem o intuito de ser simples e acessível aos alunos de todos os cursos da área da saúde, destacando-se a importância do estudo integrado e contextualizado, uma vez que a integração somada ao ensino ativo contribui significativamente para a construção do pensamento crítico e argumentativo, assim como a flexibilidade de raciocínio e capacidade de análise e abstração, condições inteiramente importantes na formação de bons profissionais da área da saúde.

Profa. Dra. Júlia de Miranda Moraes
Docente das disciplinas de Histologia II e Patologia Geral do curso de Medicina da Universidade Federal de Jataí.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Julyana Alcantara Silva de Araújo
Raphael Angeli de Barros Cardoso
Santiago Belarmino Dias de Almeida Neves
Pedro Lucas Silveira Duarte
Nathalia Cavalcante Rocha
Nicolas Ventura da Silva Mendes
Luiz Mário Ladeira Resende Araújo
Antônio César Costa Araújo
Ana Carolina Guimarães Rezende
Matheus Felipe de Oliveira
Júlia De Miranda Moraes
Marillia Lima Costa

https://doi.org/10.22533/at.ed.3982403091

CAPÍTULO 2 80

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Raphael Angeli de Barros Cardoso
Julyana Alcantara Silva de Araújo
Pedro Paulo Borba Queiroz
Nathalia Cavalcante Rocha
Luiz Mário Ladeira Resende Araújo
Antônio César Costa Araújo
Ana Carolina Guimarães Rezende
João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira
Maria Fernanda Jacobino de Souza
Ana Beatriz Rezende Ribeiro
Júlia De Miranda Moraes
Marillia Lima Costa

https://doi.org/10.22533/at.ed.3982403092

CAPÍTULO 3 145

SISTEMA URINÁRIO

Nicolas Ventura da Silva Mendes
Pedro Paulo Borba Queiroz
João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira
Anna Clara Lopes de Moura
Nathalia Cavalcante Rocha
Luiz Mário Ladeira Resende Araújo
Antônio César Costa Araújo
Ana Carolina Guimarães Rezende
Bruna Letícia Dias Carvalho
Matheus Felipe de Oliveira
Júlia De Miranda Moraes
Marillia Lima Costa

https://doi.org/10.22533/at.ed.3982403093

CAPÍTULO 4 180

SISTEMA REPRODUTOR

Pedro Lucas Silveira Duarte
Nicolas Ventura da Silva Mendes
Pedro Paulo Borba Queiroz
João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira
Anna Clara Lopes de Moura
Bruna Letícia Dias Carvalho
Pâmella Araújo Cardoso Juscelino
Louise Sofia Carneiro Madeira
Maria Fernanda Jacobino de Souza
Matheus Felipe de Oliveira
Júlia De Miranda Moraes
Marillia Lima Costa

https://doi.org/10.22533/at.ed.3982403094

CAPÍTULO 5 224

SISTEMA DIGESTÓRIO

Santiago Belarmino Dias de Almeida Neves
Maria Fernanda Jacobino de Souza
Daniela Silva Costa
Bruno Agoncil Pires e Souza
Ana Beatriz Rezende Ribeiro
Pâmella Araújo Cardoso Juscelino
Louise Sofia Carneiro Madeira
Anna Clara Lopes de Moura
Matheus Felipe de Oliveira
Julyana Alcantara Silva de Araújo
Júlia De Miranda Moraes
Marillia Lima Costa

https://doi.org/10.22533/at.ed.3982403095

SOBRE OS ORGANIZADORES 324

COLABORADORES 325

CAPÍTULO 1

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Data de aceite: 01/08/2024

Julyana Alcantara Silva de Araújo

Raphael Angeli de Barros Cardoso

Santiago Belarmino Dias de Almeida Neves

Pedro Lucas Silveira Duarte

Nathalia Cavalcante Rocha

Nicolas Ventura da Silva Mendes

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

Matheus Felipe de Oliveira

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

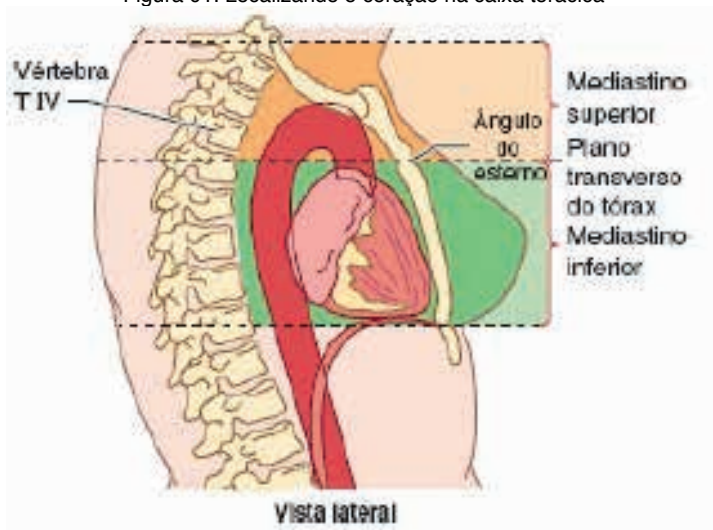
O Sistema Cardiovascular, no ser humano, é aquele responsável por garantir a homeostase do organismo de acordo com as demandas metabólicas, regulando o suprimento sanguíneo conforme as necessidades.

INTRODUÇÃO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema Circulatório é composto pelo sistema vascular sanguíneo e linfático. Temos que o sistema vascular sanguíneo é composto pelo coração e vasos sanguíneos: artérias e veias e capilares. O coração é um órgão de grande importância por ser a bomba propulsora que movimenta o fluido sanguíneo ao longo dos vasos.

O CORAÇÃO

O coração é um órgão muscular, localizado dentro da caixa torácica especificamente. O coração e a base de seus grandes vasos se encontram no mediastino médio (Figura 1). Ele é dividido em 4 câmaras: do lado direito temos o átrio direito e ventrículo direito, do lado esquerdo temos o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo. O coração funciona como uma bomba que impulsiona e suga o sangue de suas câmaras. A partir dos movimentos de sístole (contração) e diástole (relaxamento) a dinâmica do ciclo cardíaco acontece.

Figura 01: Localizando o coração na caixa torácica

Fonte: MOORE. Moore Anatomia orientada para a clínica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan

ANATOMIA GERAL DO CORAÇÃO

O coração é um órgão dividido em 4 câmaras, sendo dois átrios (reservatórios contráteis para o enchimento ventricular) e dois **ventrículos** (responsáveis pela contração expulsiva). Podemos ainda dividi-lo em coração direito (átrio e ventrículo direitos) e coração esquerdo (átrio e ventrículo esquerdos).

O **esqueleto fibroso do coração** (figura 2) funciona como alicerce para as fibras musculares, sendo uma estrutura densa de colágeno localizada entre as paredes das quatro câmaras cardíacas e circundando os óstios das valvas. Dentre suas principais funções, estão: separação das câmaras, suporte para as válvulas cardíacas, pontos de fixação para músculos cardíacos e isolamento elétrico (evita a dispersão dos impulsos elétricos para outras áreas).

Figura 02: Esqueleto fibroso do coração

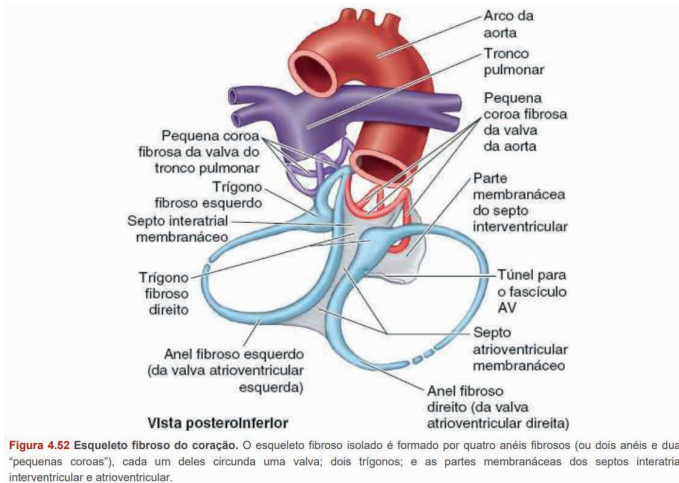



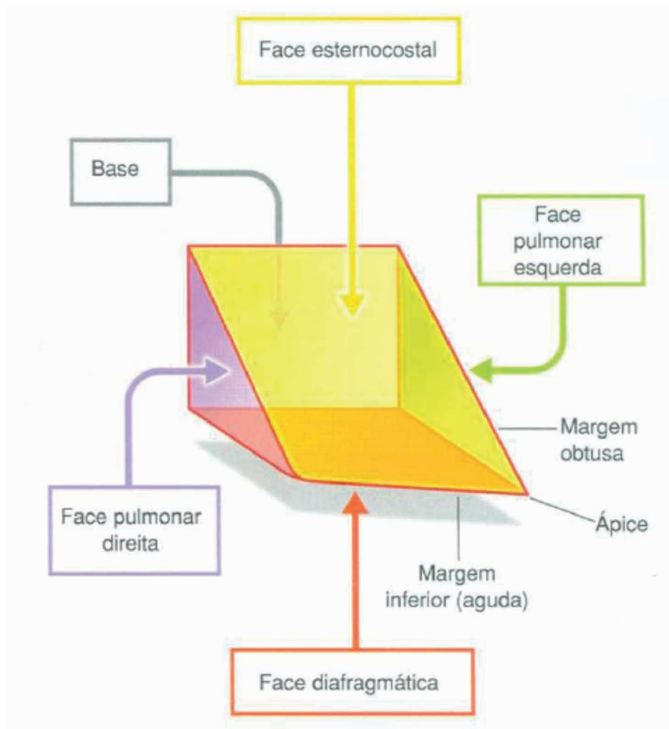
Figura 4.52 Esqueleto fibroso do coração. O esqueleto fibroso isolado é formado por quatro anéis fibrosos (ou dois anéis e duas "pequenas coroas"), cada um deles circunda uma valva; dois trígonos; e as partes membranáceas dos septos interatrial, interventricular e atrioventricular.

Fonte: *MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019*

Tamanho, formato e anatomia externa

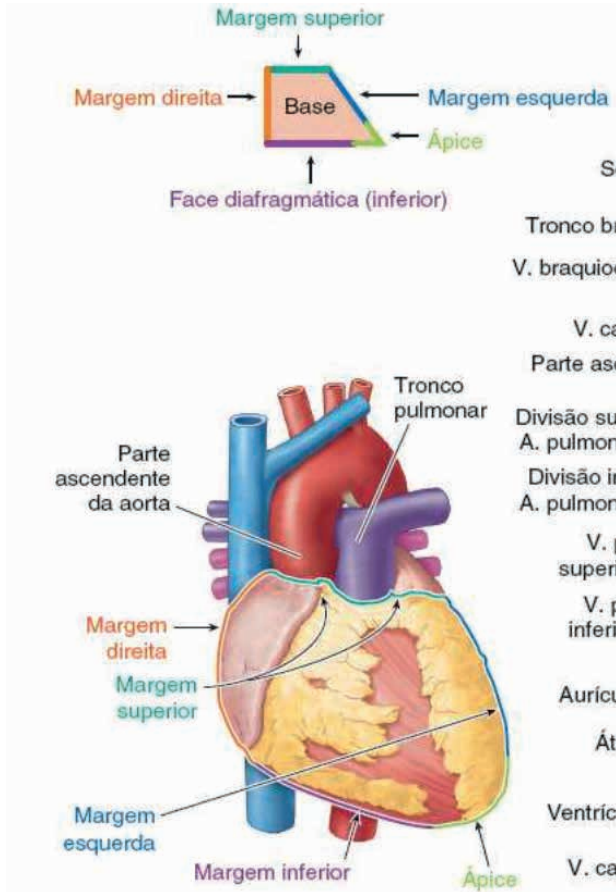
O coração é um órgão oco fibromuscular envolvido pelo pericárdio e com formato equiparado a uma pirâmide tombada, sendo importante então conceituá-lo em relação ao seu formato e dimensões, sendo um conhecimento com aplicação clínica notável, a exemplo da ecocardiografia e ausculta cardíaca. Vamos então dimensioná-lo:

- **Base:** localizada posteriormente (diametralmente oposta ao ápice), tem maior contribuição do átrio esquerdo em relação ao direito e possui como limites superior a bifurcação do tronco pulmonar e o sulco coronário como limite inferior
- **Ápice:** é a "ponta" do coração, localizada inferolateralmente no ventrículo esquerdo, onde a linha hemiclavicular esquerda cruza com o 5° espaço intercostal
- **Face esternocostal**: anterior, o ventrículo direito a compõe
- **Face diafragmática***:* inferior, majoritariamente formada pelo ventrículo esquerdo e uma parte pelo direito
- **Face pulmonar direita:** átrio direito a compõe
- **Face pulmonar esquerda:** majoritariamente composta pelo ventrículo esquerdo

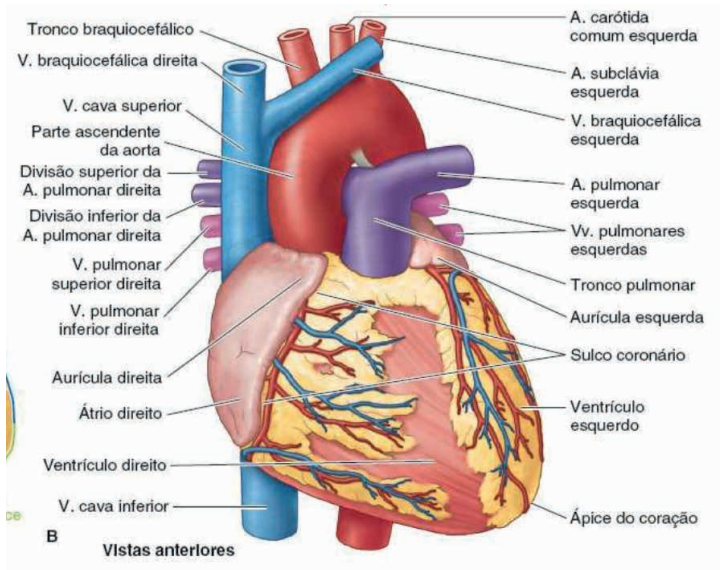
Figura 03: Visão simplificada do coração

Fonte: MATTOS, L. 2023

Agora, em vista anterior ou posterior, pode-se dizer que o coração tem formato trapezoide (figuras 3 e 4) e, por isso, podemos denotar limites (margens) a ele, sendo:

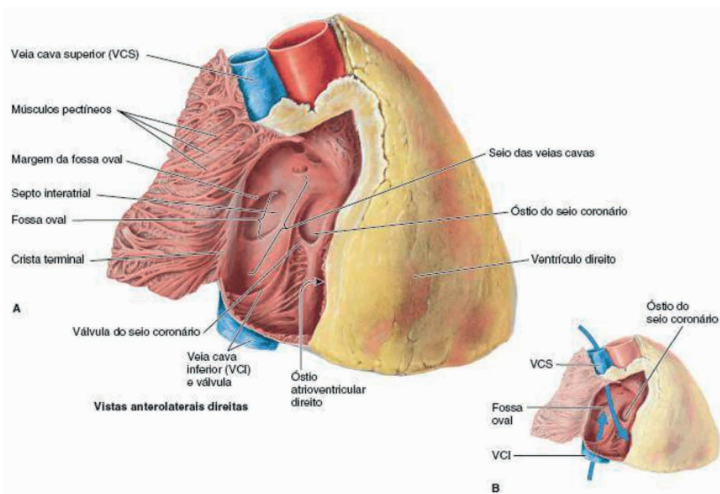
- **Margem direita:** átrio direito, estende-se até entre VCS e VCI
- **Margem inferior:** ventrículo direito e menos expressivamente o esquerdo
- **Margem esquerda:** ventrículo esquerdo e pequena parte da aurícula esquerda
- **Margem superior:** os dois átrios e aurículas (aorta ascendente e tronco pulmonar emergem, enquanto a VCS adentra nessa margem)

Figura 04: Delimitando o coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

CÂMARAS CARDÍACAS E ESTRUTURAS RELACIONADAS

Figura 05: Estruturas do coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Átrio Direito

Figura 06: Átrio direito do coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

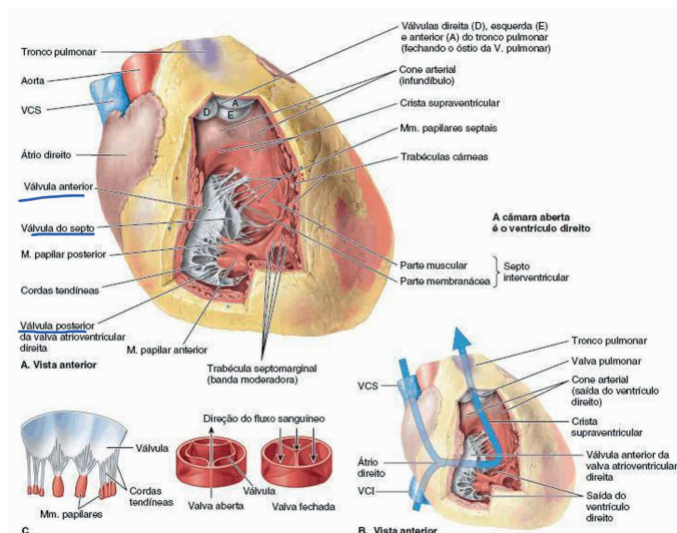
Juntamente ao átrio direito é observada uma estrutura miocárdica denominada **aurícula direita** (Figura 5), isto é, uma bolsa muscular cônica que auxilia na contração atrial projetando-se como uma câmara adicional, o que aumenta a capacidade do átrio.

Interiormente, sua parte posterior é lisa e com parede fina, sendo local de abertura para as veias cavas e também para o seio coronário. Por outro lado, sua parte anterior é constituída por uma parede muscular rugosa e formada por *músculos pectíneos*. O que separa as partes lisa e rugosa superficialmente é o *sulco terminal*, internamente, a *crista terminal*.

De modo adjacente ao ventrículo direito, localiza-se o **óstio atrioventricular direito** (Figura 6), que possibilita a passagem de sangue para a próxima câmara com auxílio da valva atrioventricular direita (tricúspide). Outra estrutura importante é o **óstio do seio coronário**, uma abertura por onde o sangue coletado pelas veias coronárias drenam, localizando-se entre o óstio AV direito e o óstio da VCI.

A estrutura que separa os dois átrios é o **septo interatrial** e nela encontramos a fossa oval, que é uma estrutura embrionária remanescente do forame oval.

Ventrículo Direito

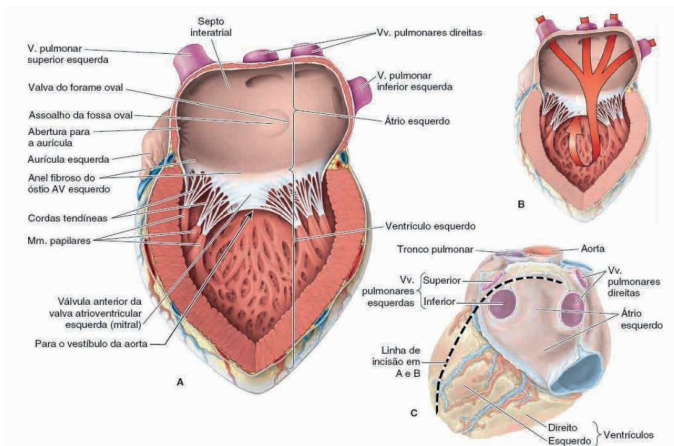
Figura 07: Ventrículo direito do coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Sua face interna é composta por elevações musculares irregulares denominadas **trabéculas cárneas**. Na parte superior consta a saída para a artéria pulmonar, isto é, o **cone arterial (infundíbulo)**. A estrutura que separa justamente esse local de saída do sangue da porta de entrada (óstio AV direito) é a *crista supraventricular* (Figura 7).

Sobre o óstio AV direito, localiza-se atrás do osso esterno entre o 4° e 5° espaços intercostais e é circundado por um anel fibroso do esqueleto do coração, cuja função é manter seu calibre constante. Já a **valva atrioventricular direita (triscúspide)** protege o óstio e fixa-se nesse anel fibroso. Em virtude de manter o funcionamento normal da valva tricúspide, existem as **cordas tendíneas**, ou seja, estruturas fibrosas que conectam a parede ventricular com a face ventricular das válvulas anterior, posterior e septal (partes da valva tricúspide), evitando então o prolapso. A fixação na parede do ventrículo ocorre pelo ápice dos **músculos papilares**, sendo projeções musculares em forma de cone com o objetivo de tensionar as *cordas tendíneas* e são divididos em anterior, posterior e septal.

O **septo interventricular** (SIV) separa os dois ventrículos e é dividido em duas partes, a muscular, que possui mesma espessura que a parede do ventrículo ESQUERDO, e a membranácea que faz parte do esqueleto fibroso do coração e é muito menor que a outra parte. Na parte inferior do SIV surge a **trabécula septomarginal** *("*banda moderadora*")* e conecta-se até a base do músculo papilar anterior, de modo a permitir a condução de estímulos a essa estrutura por meio do **ramo direito do fascículo AV** (faz parte do sistema de condução cardíaco)

Átrio Esquerdo

Figura 08: Átrio e ventrículo esquerdos do coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

No átrio esquerdo penetram 4 veias pulmonares, 2 direitas e 2 esquerdas (Figura 8). Externamente consta a **aurícula esquerda**, que cavalga anatomicamente a raiz do tronco pulmonar. Internamente, a sua parede é em maior parte lisa e é um pouco mais grossa que a do átrio direito. Por fim, o **óstio AV**, que permite a passagem de sangue oxigenado para a próxima câmara (ventrículo esquerdo).

Ventrículo Esquerdo

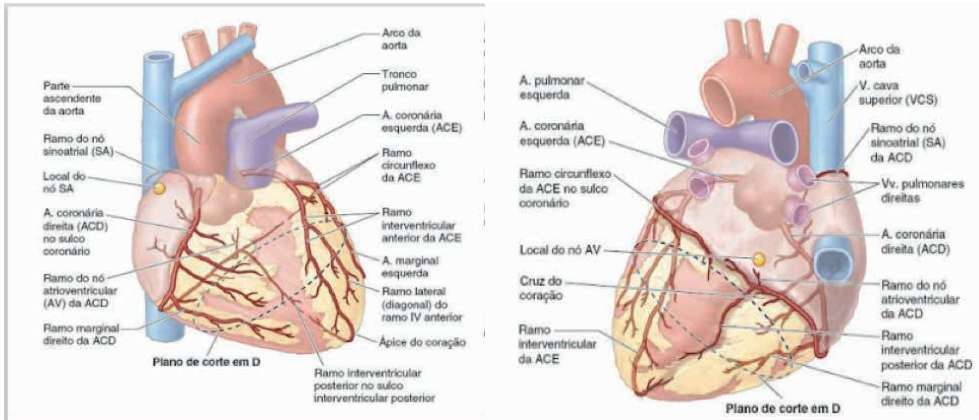
Essa é a câmara que mais trabalha no coração, já que o próximo destino para o sangue oxigenado é a circulação sistêmica. Dessa forma, é lógico pensar que sua parede muscular será maior que a do ventrículo esquerdo, sendo então de 2 a 3 vezes mais espessa. Além disso, suas paredes são cobertas por **trabéculas cárneas** que, apesar de mais finas que as do ventrículo direito, estão em maior número. Além disso, seus **músculos papilares** são maiores em comparação aos do VD, o que também faz sentido em vista da maior tensão necessária para conter o prolapso da **valva mitral** (é composta por duas válvulas, a anterior e a posterior). Lembre-se das **cordas tendíneas** nessa câmara também e que cada válvula recebem essas estruturas de mais de um *músculo papilar.*

Nessa câmara, a parte de saída é superoanterior, lisa e não muscular, sendo denominada de **vestíbulo da aorta**, de modo a estender-se até a **valva da aorta**, que é composta pelas válvulas direita, posterior e esquerda.

NEUROVASCULATURA

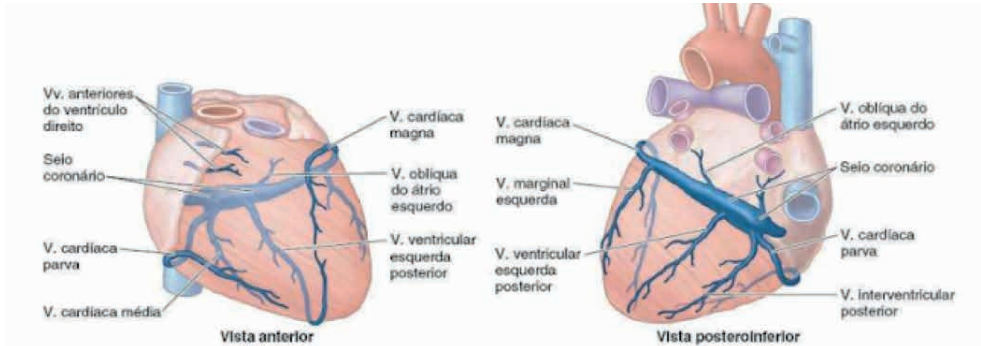
A **irrigação** do órgão (Figura 9) é realizada pelos primeiros ramos da artéria aorta, as chamadas artérias coronárias. A **artéria coronária direita**, parte do seio direito da aorta ascendente e segue pelo sulco coronário, em seu percurso emitirá três ramos, o primeiro é o **ramo do nó sinoatrial** - na maioria dos indivíduos, 60% - que irriga o nó de mesmo nome, em seguida em um movimento nos sentido do ápice do coração emite o **ramo marginal direito**, responsável pela margem direita, por fim, a ACD torna-se para esquerda e forma o **ramo do nó atrioventricular**, atendendo ao nó AV. Em 67% da população a ACD emite o **ramo interventricular posterior,** o que define a **dominância** -devido à sua importância para o VE,VD e SIV- em 15% da população ACE é a dominante, pois a partir do ramo circunflexo surge o **ramo iv posterior**, e que ainda é possível uma codominância, ACE e ACD, estando presente em cerca de 18% dos indivíduos,tais fatos expressam a regularidade das variações encontradas nas artérias coronárias. Logo, a ACD é responsável pela irrigação do AD, do nó SA em 60% das pessoas, do nó AV, terço do septo IV, região diafragmática do VE e maior porção do VD.

A **artéria coronária esquerda** (ACE), com início no seio esquerdo da aorta ascendente, no sulco IV tal artéria emite dois ramos, a artéria interventricular anterior (IVA), que segue no sentido do ápice cardíaco, passa pela margem inferior do órgão e faz anastomose com um ramo da ACD (interventricular posterior - 67% dos indivíduos) .O outro ramo é o **circunflexo** que ,pelo sulco coronário, sai da margem esquerda em direção à região posterior cardíaca, é importante ressaltar que em aproximadamente 40% dos indivíduos o **ramo do nó SA** surge de tal ramo. Dessa maneira, a ACE é responsável pela irrigação maior porção do VE, pelo AE, pode ser responsável, 40%, pelo nó SA ,por parcela do VD e, por fim, contribui para atender à ⅔ do septo IV.

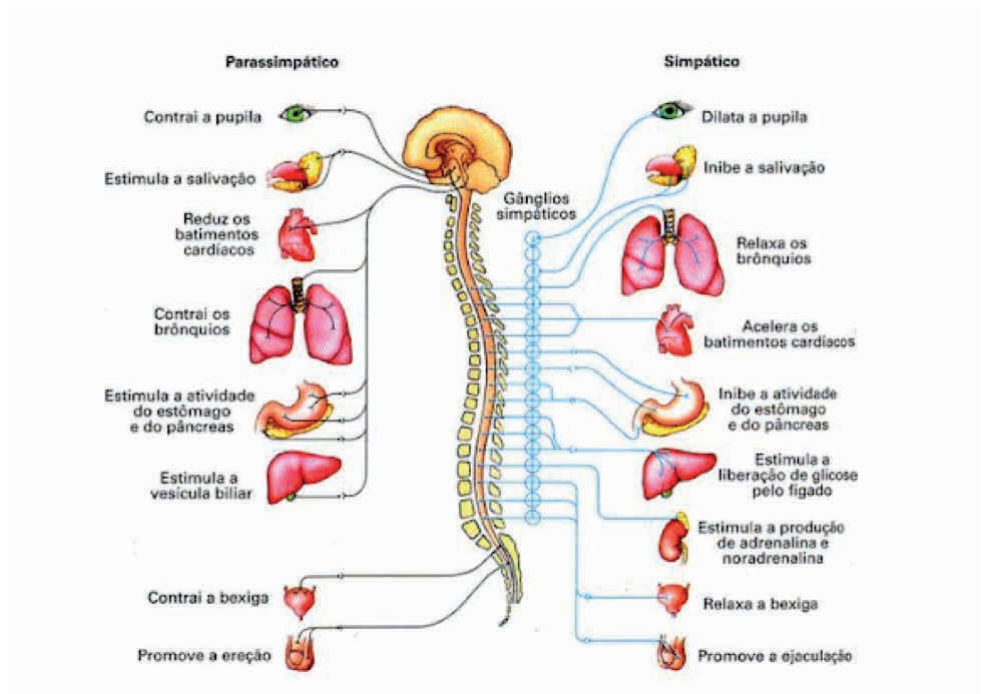
Figura 09: Irrigação coronariana

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A **drenagem** venosa do coração (Figura 10) é realizada pelo **seio coronário**, veia que segue pelo sulco coronário e que recebe a tributação de outros vasos. A tributária mais importante é a **Veia Cardíaca Magna,** que é responsável pelas áreas atendidas pela ACE, se divide em partes, a primeira, denominada **veia interventricular anterior**, acompanha o ramo interventricular anterior da ACE em direção ascendente, a segunda parte segue no sentido transversal na direção do lado esquerdo cardíaco, acompanhando o ramo circunflexo da ACE, com o sangue seguindo na mesma orientação nos dois vasos (veia e artéria). As veias responsáveis pelas áreas atendidas pela ACD são a **Veia cardíaca parva**, segue o ramo marginal direito, e **Veia Interventricular Posterior,** que segue a artéria interventricular posterior, o qual em 67% dos indivíduos é emitido pela ACD como dito anteriormente.Ainda existem outras tributárias do seio coronário, como a veia oblíqua do átrio esquerdo e veia posterior do ventrículo do ventrículo esquerdo, porém com menor relevância quando comparadas às citadas anteriormente. Por fim, o seio coronário drena o sangue para o átrio direito.

- A drenagem linfática é por meio do **plexo subepicárdico.**

Figura 10: Drenagem venosa do coração

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A inervação dos vasos coronários e do complexo de estímulo é realizada pelo **plexo cardíaco**, com fibras simpáticas, parassimpáticas e aferentes viscerais.A inervação simpática (Figura 11) tem nível medular de T1-T4, a dor segue retrógrada a via simpática,o que explica a dor miocárdica ser referida em regiões inervados pelo plexo braquial (C5-T1) como o braço.A inervação parassimpática é decorrente de fibras do nervo vago.

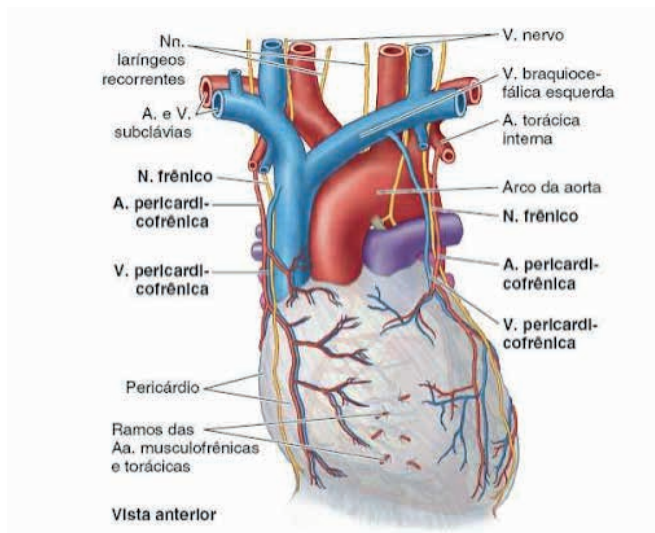
Figura 11: Inervação simpática e parassimpática

Fonte: PLANETA BIOLOGIA. Sistema Nervoso Autônomo: Fisiologia, Anatomia e Resumo, 2024.

Neurovasculatura do Pericárdio

A **artéria pericardiofrênica** (Figura 12), ramo da torácica interna, é a principal responsável pela irrigação da estrutura. Além disso, outros ramos da artéria torácica interna e da aorta torácica contribuem para irrigar o pericárdio, porém com menor colaboração. Importante pontuar que as artérias coronárias, responsáveis por atender o miocárdio, também contribuem em parte para a irrigação da parte visceral do pericárdio parietal.

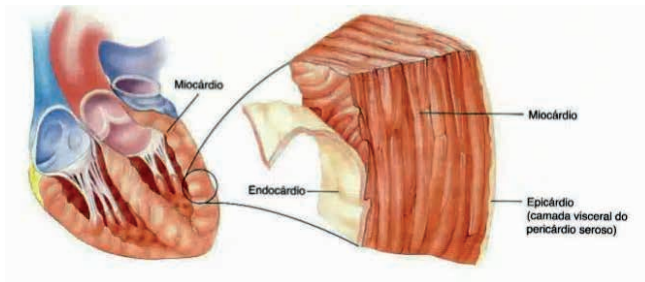
A drenagem é realizada por veias que tributam para as veias braquiocefálicas, as chamadas **veias pericárdiofrênicas**, além daquelas que tributam para o sistema ázigo.

A inervação do pericárdio é realizada pelos nervos frênicos de nível C3-C5 na medula, dessa forma, a dor é referida nos dermátomos de mesmo nível medular na pele, a característica dor no ombro(plexo braquial de nível C5-T1). Ademais, ramos do vago e troncos simpáticos também contribuem para a inervação da estrutura.

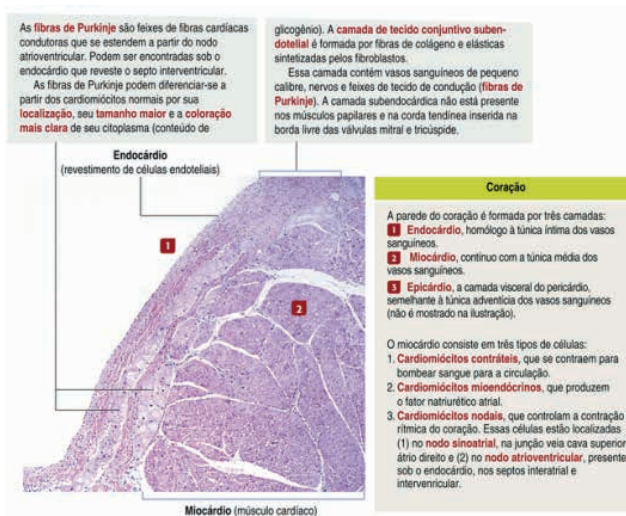
Figura 12: Neurovasculatura do pericárdio

Fonte: *MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.*

OS ENVOLTÓRIOS DO CORAÇÃO

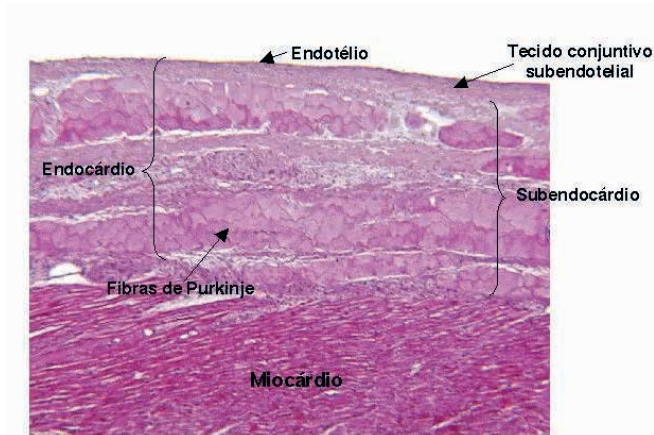
O coração possui uma constituição histológica complexa, de modo que essa complexidade garante o funcionamento desse órgão vital. Imaginando-se um corte na parede do coração, de dentro para fora, encontram-se as seguintes camadas: Endocárdio, miocárdio e pericárdio (Fig. 13)

Figura 13: Constituição histológica do coração

Fonte: MATTOS, L. 2023

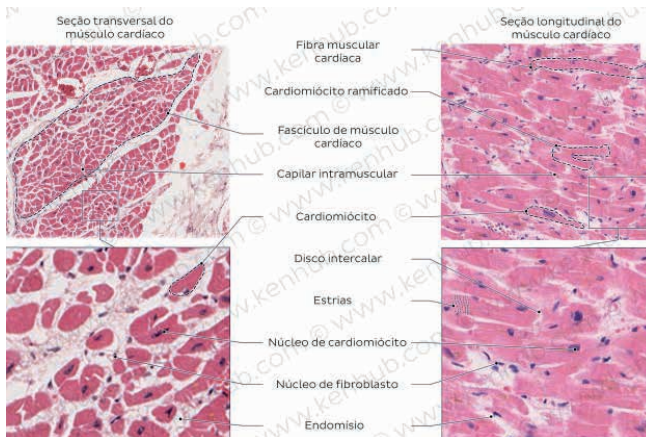
O endocárdio funciona de forma homóloga à túnica íntima dos vasos sanguíneos, ou seja, é formado por uma camada de tecido epitelial pavimentoso simples (que forma o revestimento endotelial), além de uma camada de tecido conjuntivo que age como lâmina basal, o tecido subendotelial. Abaixo do epitélio e de sua lâmina existe a camada subendocárdica, que consiste em uma mistura de células musculares e tecido conjuntivo. É nessa camada que se localiza o sistema de condução dos ventrículos, as Fibras de Purkinje (Fig. 14). As Fibras de Purkinje são feixes de fibras condutoras que se estendem a partir do nó atrioventricular. Estão localizadas abaixo do endocárdio e conduzem o impulso nervoso ao longo do ventrículo. Essas fibras diferenciam-se a partir dos cardiomiócitos normais por sua localização, tamanho maior e coloração mais clara de seu citoplasma. Além disso, apresentam um número reduzido de fibras contráteis e elevado de junções comunicantes.

Figura 14: Características das Fibras de Purkinje

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

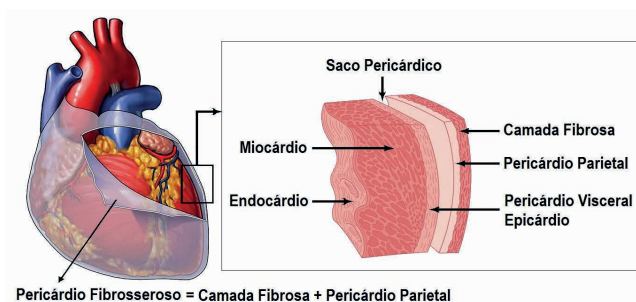
O miocárdio é contínuo com a túnica média dos vasos sanguíneos, sendo constituído de fibras musculares cardíacas (cardiomiócitos), o que configura a capacidade contrátil do coração (Fig. 15). Assim sendo, o miocárdio é um sincício funcional, composto por fibras musculares que formam três principais tipos de músculo cardíaco: músculo ventricular, músculo atrial e fibras musculares especializadas (excitatórias e condutoras).

Figura 15: Constituição histológica do coração, evidenciando endocárdio e miocárdio.

Fonte: MATTOS, L. 2023

Histologicamente, o músculo cardíaco possui cardiomiócitos, fibras anastomosadas (responsáveis pela conexão entre as fibras cardíacas, fundamental para a condução do impulso cardíaco) e discos intercalares (Fig. 16). Estes possuem componentes longitudinais e transversais. As junções comunicantes são os componentes longitudinais, as quais permitem a livre difusão de íons e a disseminação rápida do potencial de ação existente entre as células. Já os componentes transversais são a fáscia aderente e os desmossomos, que permitem forte adesão e resistência às células. Os cardiomiócitos contém ainda estrias transversais, evidência dos filamentos de actina e miosina, elementos contráteis do músculo.

Figura 16: Histologia do músculo cardíaco

Fonte: CARMO, L.L. 2023

Além disso, o coração é circundado por um revestimento formado por várias membranas, o pericárdio. O pericárdio pode ser dividido, de dentro para fora, em: Pericárdio Seroso Visceral (Epicárdio), Pericárdio seroso parietal e Pericárdio fibroso. (Fig. 17). O pericárdio seroso visceral é uma membrana serosa localizada logo após o miocárdio, conectada a ele, formada por tecido conjuntivo e um epitélio (mesotélio). O epicárdio pode ainda conter células adiposas, que são fundamentais para o metabolismo celular. Já o pericárdio seroso parietal é localizado após o epicárdio, na cavidade pericárdica. Essa cavidade contém certa quantidade de líquido, sendo esse fundamental para garantir a lubrificação e absorção de impactos durante os batimentos cardíacos. Após essa cavidade, tem-se o pericárdio seroso parietal, com a mesma composição do visceral. Por fim, o pericárdio fibroso é a última camada do pericárdio, formada por tecido conjuntivo denso. Essa camada densa é responsável por limitar o tamanho máximo do coração, assim como protegê-lo das estruturas externas.

Figura 17: Constituição do pericárdio no coração

Fonte: MUSEU DIN MICO INTERDISCIPLINAR. Tamponamento Cardíaco. 2016

Outra estrutura importante que compõe a histologia do coração são as valvas cardíacas. As valvas são estruturas responsáveis por impedir o fluxo reverso de sangue no coração e pelas artérias. As valvas são formadas por pequenos discos, semelhantes a guarda-chuvas, as válvulas (Fig. 18). As válvulas são extensões do endocárdio e possuem duas regiões principais, a parte fibrosa (tecido conjuntivo denso), responsável pela rigidez, fixação e resistência das valvas contra o fluxo reverso. E a parte esponjosa (tecido conjuntivo frouxo), responsável pela maleabilidade e flexibilidade das válvulas, que precisam abrir e fechar.

Figura 18: Constituição histológica das válvulas cardíacas

Fonte: Lâmina Histológica. Acervo do Laboratório de Histologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Jataí.

ELETROFISIOLOGIA

A contração do músculo cardíaco é um evento rítmico e coordenado, que tem por objetivo a propulsão do sangue em direção aos grandes vasos. Esse mecanismo é responsável pela oxigenação do organismo, assim como pelo fornecimento de nutrientes a todos os órgãos do corpo. As contrações são iniciadas a partir de impulsos elétricos gerados nas células sinuais do nó sinoatrial e, subsequentemente, esse impulso é transmitido de maneira sequenciada ao miocárdio atrial, nó atrioventricular, feixe de His e às fibras de Purkinje. A propagação e existência dos pulsos elétricos, é dependente de gradientes iônicos na membrana plasmática e das mudanças na permeabilidade da membrana .

O potencial de membrana ou potencial de repouso corresponde à diferença de potencial elétrico através da membrana. As células cardíacas apresentam potencial estável que mede aproximadamente -80mV, dado que, o valor do potencial de repouso é determinado pela diferença de concentração dos íons através da membrana e da presença de permeabilidade seletiva. No que concerne às células cardíacas, observa-se que o potássio é mais concentrado no meio intracelular, enquanto que os íons sódio e cálcio

se apresentam sob maior concentração no lado externo, em relação ao interno. Além disso, a bomba de sódio e potássio mantém o gradiente químico dos íons sódio e potássio desequilibrados através da membrana, já o trocador de sódio e cálcio e a bomba de cálcio, mantém o cálcio desequilibrado através da membrana.

Em relação a permeabilidade, o cardiomiócito apresenta-se mais permeável ao potássio do que aos outros íons quando em repouso, de modo que isso resulta na passagem preferencial desta espécie iônica pela membrana. Ademais, isso também faz com que os cardiomiócitos possuam um valor de potencial de equilíbrio muito próximo para o potássio.

Os impulsos elétricos que são gerados no nó sinoatrial são denominados potenciais de ação. Eles se propagam pela membrana, passando de célula a célula. Isso é possível graças ao acoplamento elétrico das células miocárdicas, uma vez que isso faz com que a excitação de um cardiomiócito resulte na excitação de todas as células do coração. Por conta disso, o coração é tido como sendo um sincício funcional, posto que, a presença dos discos intercalares nas extremidades dos cardiomiócitos, atuam promovendo a união das células miocárdicas, enquanto que as junções comunicantes formam canais iônicos que possibilitam a comunicação entre o citoplasma dos cardiomiócitos. Tudo isso, possibilita a condução do potencial de ação entre as células do coração e o batimento sincronizado do coração.

As células marca-passo são as responsáveis por gerar os estímulos para a ativação elétrica do miocárdio, vide que essas células possuem a capacidade de desencadear potenciais de ação mesmo na ausência de estímulos externos. Essa propriedade é conhecida como automatismo e está presente no nó sinoatrial, nó atrioventricular, feixe de His e fibras de Purkinje. O NSA corresponde a célula marcapasso dominante, isto é, as células sinusais possuem maior quantidade de canais iônicos do tipo If (canal de sódio) e, consequentemente, atingem o potencial limiar em menor tempo. Todavia, se o NSA tiver problemas, outra célula com propriedade de automatismo pode desempenhar a função de célula marca-passo dominante.

Existem dois tipos de potencial de ação, sendo eles o rápido e o lento. A distinção entre os potenciais é determinada pela velocidade da fase ascendente de despolarização. O do tipo rápido se desenvolve nas células atriais, ventriculares e sistema de condução His-Purkinje enquanto, que o segundo tipo está presente nas células nodais do NSA e NAV.

O potencial de ação do tipo rápido apresenta 5 fases que são caracterizadas da seguinte forma: fase 0 corresponde a despolarização rápida do potencial de equilíbrio até o pico do potencial de ação, dado que, nessa etapa tem se um influxo de íons Na+ via canais de sódio dependentes dependentes de voltagem; fase 1 ocorre após o pico do potencial de ação e simboliza um breve despolarização, vide que é nesse estágio que se observa um efluxo de K+ através dos canais do tipo Ito 1; fase 2 representa o platô e esse possui longa duração e age promovendo a sustentação do potencial de membrana em torno de 0 mV. Isso ocorre devido ao influxo de Ca+ via canais de cálcio tipo L e o efluxo de potássio

através dos canais Iks e Ikr; fase 3 é a repolarização final e é nesta etapa que acontece o fechamento dos canais de cálcio, assim como a permanência da saída de potássio da célula através dos canais Iks e Iks, de maneira que isso resulta no retorno ao valor do potencial de repouso; fase 4 representa a etapa do potencial de repouso, que é negativo e apresenta valor mais ou menos constante, e se mantém dessa forma até que um novo estímulo seja gerado.

O potencial de ação do tipo lento é demarcado pela baixa velocidade de propagação do impulso elétrico nas células do nó atrioventricular. Ele também está relacionado à automaticidade do NSA. Nesse tipo de potencial de ação não há as fases 1 e 2, como é observado no potencial do tipo rápido, e a fase 0 corresponde a um impulso em direção ao pico com velocidade bem menor, em comparação com a despolarização da célula miocárdica no potencial de ação do tipo rápido. Na fase O do potencial do tipo lento observa-se um influxo de Ca + via canais de cálcio do tipo L. Após o pico, tem se a fase 3 que é a repolarização, na qual ocorre um efluxo de potássio através dos canais de potássio Iks e Ikr. O potencial de repouso nas células do NAV e NSA não é estável e apresenta uma lenta e gradual despolarização diastólica conhecida como potencial marcapasso ou fase 4, dado que,é nesse estágio que acontece a desativação dos canais de potássio e o influxo de Ca+ via canais de cálcio do tipo T.

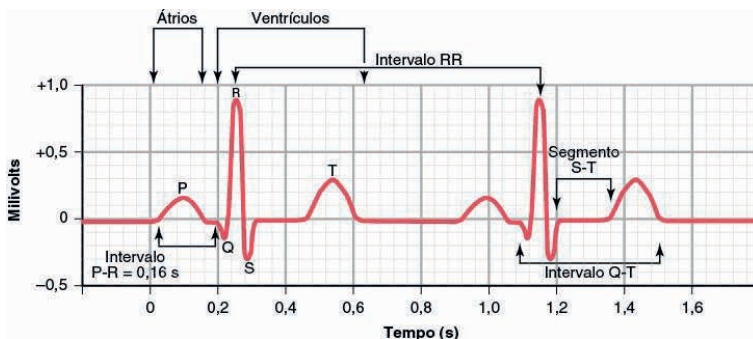
Ao fim do potencial de ação, os canais de sódio inativam-se, de maneira que isso faz com que a excitabilidade da membrana seja reduzida a zero e, consequentemente, a célula passa a ser refratária a novos estímulos. O período refratário absoluto(PRA) corresponde ao espaço de tempo em que ,independentemente da força do estímulo, não há como haver um segundo potencial de ação. Ele se estende desde o início da fase 0 até mais ou menos a metade da fase 3. O fim do PRA é decorrente da repolarização da membrana, uma vez que isso permite que os canais de sódio sejam ativados novamente .

Já no período refratário relativo (PRR), os canais de sódio estão fechados, porém estímulos muito intensos podem desencadear um segundo potencial de ação, tendo em vista que a repolarização parcial da membrana faz com que apenas uma fração dos canais de sódio consiga se recuperar da inativação (passaram do estado inativado para o fechado). Esse segundo potencial de ação se estende desde o final do PRA até o fim da fase. Além disso, ele apresenta menor velocidade de propagação e também o ritmo de despolarização da fase 0 é reduzido .

Ainda que a célula marcapasso seja capaz de desencadear potenciais de ação de forma independente, o sistema nervoso autônomo modula a atividade do NSA. A liberação de norepinefrina e epinefrina pelas fibras simpáticas, por exemplo, resulta no aumento da frequência de disparos de potenciais de ação pelas células sinusais, elevando a frequência cardíaca (FC). O aumento da FC mediado pela porção simpática do SNA é conhecido como efeito cronotrópico positivo. Já a elevação da velocidade de condução do impulso no NAV decorrente da estimulação dos canais dos canais de cálcio tipo L, chamamos de

efeito dromotrópico positivo. Além disso, a excitação dos receptores beta adrenérgicos pela porção simpática, resulta na fosforilação dos canais para cálcio tipo L, aumentando o influxo de cálcio durante a fase 2 do potencial de ação, de modo que isso concorre no aumento da contratilidade do miocárdio atrial e ventricular. Esse evento é conhecido como efeito inotrópico positivo.

As fibras parassimpáticas exercem ação sobre o NSA, NAV e miocárdio atrial, enquanto que a porção simpática age sobre todo coração. A estimulação vagal libera acetilcolina que interage com os receptores muscarínicos (M2). Isso resulta na diminuição da velocidade de despolarização e aumenta a duração do potencial de ação, de maneira que isso culmina na redução da frequência de disparo de potenciais de ação no NSA e, consequentemente, a frequência cardíaca é diminuída. A redução da FC devido ao efeito da acetilcolina, é conhecido como efeito cronotrópico negativo. Adicionalmente, a estimulação vagal também reduz a velocidade de condução do NAV (efeito dromotrópico negativo) e a contratilidade do miocárdio atrial (efeito inotrópico negativo) .

Figura 19: Eletrocardiograma

Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

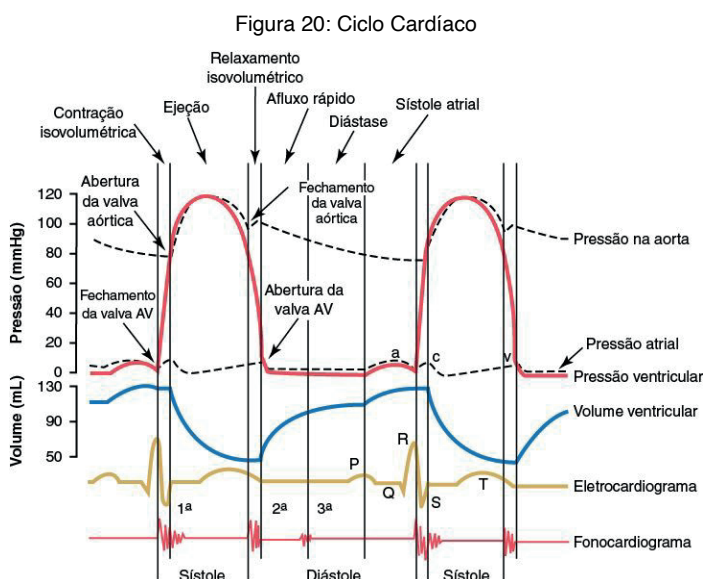
O ECG corresponde a uma ferramenta de uso clínico essencial na detecção de defeitos na condução de impulsos elétricos. Ele registra a variação temporal do potencial, assim como a atividade elétrica do coração. Isso por meio de eletrodos colocados em diferentes pontos na superfície do corpo.

A cadeia de ativação cardíaca e a configuração de um ECG normal é descrita da seguinte forma : ONDA P consiste na despolarização dos átrios ; SEGMENTO PR é isoelétrico e representa o período de condução do potencial de ação no NAV, feixe de His e nas fibras de Purkinje; complexo QRS simboliza o conjunto de ondas Q,R e S, que indica a despolarização dos ventrículos ; SEGMENTO ST também é isoelétrico e ocorre após o complexo QRS, dado que, ele representa o intervalo entre o fim da despolarização ventricular e o início da repolarização dos ventrículos. Por último, tem se a ONDA T, que corresponde a repolarização dos ventrículos (relaxamento ventricular).

CICLO CARDÍACO

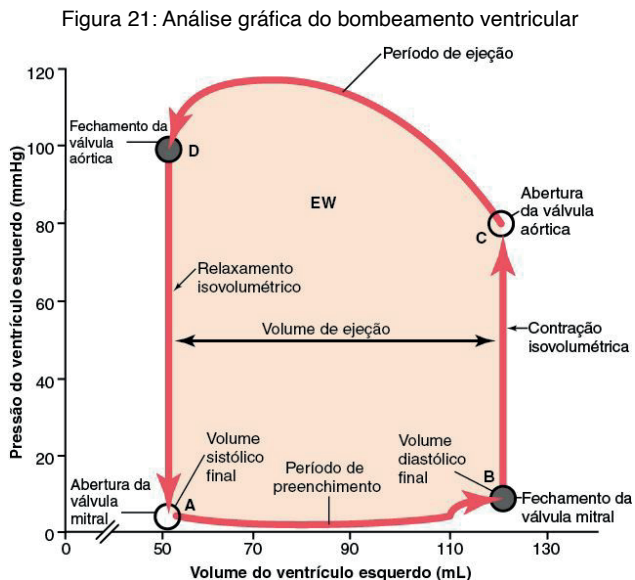
Sabe-se que o coração exerce uma atividade contrátil cíclica de suas partes (átrios e ventrículos). Entretanto, antes de falarmos sobre este ciclo de fato, precisamos solidificar alguns conhecimentos prévios. Saiba que aqui, tudo será um jogo de **variação de volume e pressão sanguínea**, e lembre-se que o sangue flui do local de maior pressão para o de menor pressão.

Neste momento, para entender as etapas desse ciclo, acompanhem o gráfico abaixo que tem como referência, o ventrículo esquerdo.

Figura 20: Ciclo Cardíaco

Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

Inicialmente, falaremos sobre a **sístole** (lembre-se que por ser um ciclo, não importa por onde começar, mas sim entender todo o processo, independentemente do ponto de início). Durante a sístole (contração ventricular), o ventrículo esquerdo (VE) vai recebendo sangue do átrio esquerdo (AE), enquanto a valva aórtica está fechada, assim, à medida que o volume sanguíneo no ventrículo esquerdo aumenta, a pressão no VE também se eleva, tornando-se maior que a pressão no AE. Nesse momento, a valva mitral/bicúspide/atrioventricular (AV) esquerda se fecha (processo conhecido como a 1ª bulha cardíaca) a fim de impedir refluxo do VE para o AE. Desse modo, ambas as valvas estão fechadas, contudo, a musculatura cardíaca segue contraindo, sendo esse fenômeno chamado de **contração isovolumétrica**. Nele, a pressão no VE aumenta bastante, de modo que se torna maior que a pressão aórtica, aqui as valvas semilunares se abrem e o sangue é **ejetado** para a aorta, sendo o primeiro terço dessa ejeção um processo rápido, responsável pela saída de 60% do volume de sangue e os outros dois terços são um processo lento, responsável

pela saída de 30% do volume de sangue. Aqui é importante ressaltar que durante essa ejeção de sangue, o volume sanguíneo no VE foi diminuindo, logo, a pressão no interior do VE também reduziu, de modo que quando ela se torna menor que a pressão na aorta, a valvas semilunares se fecham (fenômeno denominado de 2ª bulha cardíaca), para impedir o refluxo de sangue da aorta para o VE. Agora, o VE está se relaxando, trata-se da **diástole ventricular**, e pelo fato de tanto as valvas semilunares quanto a atrioventricular esquerda estarem fechadas, esse relaxamento é isovolumétrico, ou seja, sem alteração no volume sanguíneo. Devido a esse **relaxamento isovolumétrico**, a pressão ventricular reduz-se ainda mais, de modo a ficar menor que a pressão no interior do AE, o que provoca a abertura da valva atrioventricular, e, consequentemente, o **enchimento do VE**. Inicialmente, devido a grande diferença de pressão, ocorre o enchimento rápido, responsável por 70% do volume que chega no VE, outros 10% vem da diástase, período que o sangue da veia pulmonar entra no átrio e já vai direto pro ventrículo pela valva AV estar aberta, já os 20% restantes vêm da sístole atrial.

Figura 21: Análise gráfica do bombeamento ventricular

Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

Uma outra maneira muito usada de analisar o ciclo cardíaco é fazer a relação gráfica entre volume e pressão. A pressão é colocada nas ordenadas e o volume nas abscissas. A Figura apresenta um diagrama que é útil, principalmente, para explicar a mecânica do bombeamento do ventrículo esquerdo. Observe na figura que em A → B o volume ventricular está aumentando, logo, trata-se da etapa de enchimento ventricular. Em B → C a pressão no interior do VE está se elevando, trata-se da contração isovolumétrica. Em C → D o volume ventricular está reduzindo, logo, é a etapa de ejeção ventricular. Já em D → A, a pressão no interior do VE está reduzindo, trata-se do relaxamento isovolumétrico.

Mecanismo de Frank-Starling ou Lei de Starling:

O enunciado diz que **“quanto maior o comprimento da fibra no fim da diástole, maior será o volume sistólico.”** Ou seja, quanto maior a distensão das fibras cardíacas ao final da diástole, com mais força elas irão se contrair, conseguindo ejetar um maior volume de sangue. Na prática, nota-se que quanto maior o volume de sangue no ventrículo ao final da diástole, mais distendidas estarão as fibras, logo, o coração irá contrair com mais força, a fim de ejetar mais sangue.

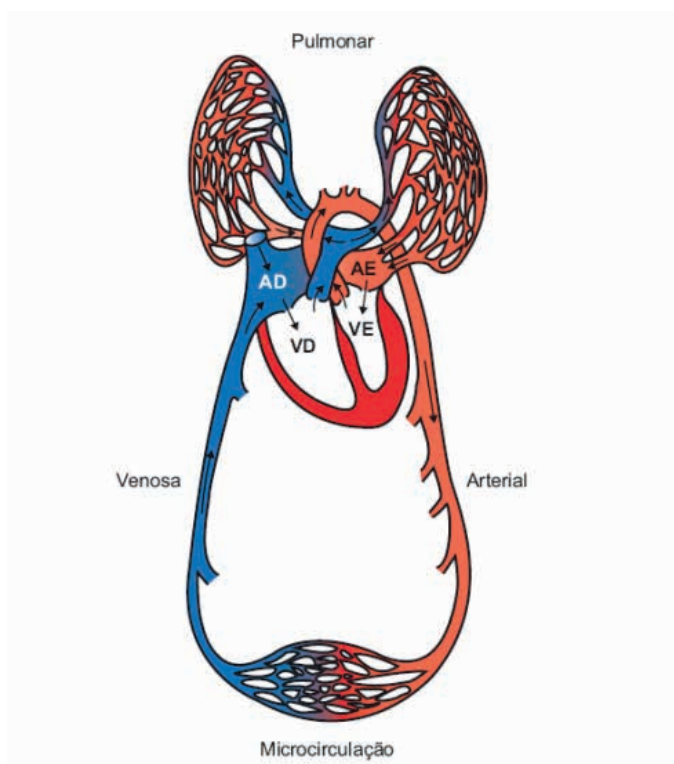
Medidas observadas no coração:

- **Volume diastólico final (VDF):** volume existente no ventrículo ao fim da diástole.
- **Volume sistólico final (VSF):** volume existente no ventrículo ao fim da sístole.
- **Volume sistólico (VS):** é a diferença entre o VDF e o VSF e representa o volume ejetado pelo coração em cada sístole.
- **Fração de Ejeção (FE):** definida como a razão entre o VS e o VDF. Essa relação permite quantificar a porcentagem entre o volume de sangue que chegou no ventrículo e o volume ejetado por ele, devendo ser maior do que 55% em um coração normal. Ou seja, em um coração normal, a cada 100 mL de sangue que estão no ventrículo ao final da diástole, no mínimo 55 mL devem ser ejetados para a aorta.

$$FE = VS/VDF$$

- **Pré-carga:** é a tensão na parede do ventrículo ao final da diástole (quando o ventrículo está cheio de sangue), sendo dependente do retorno venoso.
- **Pós-carga:** é a pressão na aorta que o ventrículo esquerdo deve superar para ejetar o sangue, também sendo descrito como a tensão na parede ventricular durante a sístole, ou seja, é a força com que o ventrículo deve se contrair para ejetar o sangue para a aorta.

DIVISÃO DA CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA

Figura 22: Sistema cardiocirculatório

Fonte: CURI, Rui; PROCOPIO, Joaquim. Fisiologia básica, 2° edição, Guanabara Koogan, 2017.

De maneira geral, tem-se no sistema cardiocirculatório, componentes de “alta pressão”, que fazem parte do sistema arterial, e os de “baixa pressão”, constituintes do sistema venoso.

A circulação sanguínea pode ser dividida em sistêmica (arterial, venosa e microcirculação) e pulmonar.

Circulação sistêmica: também chamada de grande circulação, é a responsável por enviar sangue do coração para os tecidos, e em seguida, de volta para o coração. Essa se inicia com a saída do sangue do ventrículo esquerdo (VE) pela artéria aorta em direção a todo o organismo. Por meio das ramificações dessa artéria o sangue arterial chega aos tecidos de todas as regiões do corpo, nos quais ocorrem trocas gasosas, fazendo com que o sangue, antes rico em oxigênio, se torne abundante em gás carbônico. Em seguida, há o retorno do sangue venoso ao coração, o qual passa pelas vênulas e chega às veias cava superior e inferior, que desembocam no átrio direito (AD).

Circulação pulmonar: a função dessa circulação, também chamada de pequena circulação, é a oxigenação sanguínea. Nela o sangue sai do coração, chega ao pulmão, onde é oxigenado e retorna ao coração. O início ocorre com a saída do sangue venoso do ventrículo direito (VD) por meio da artéria pulmonar, em direção aos pulmões. Há a ramificação da artéria pulmonar em duas artérias de menor calibre, que se direcionam uma para cada pulmão e seguem até os alvéolos pulmonares, os quais estarão envolvidos pelos capilares responsáveis pela **hematose,** processo em que há a passagem do gás carbônico do sangue para o interior dos alvéolos e do oxigênio presente nos alvéolos para o interior dos capilares.

Sangue

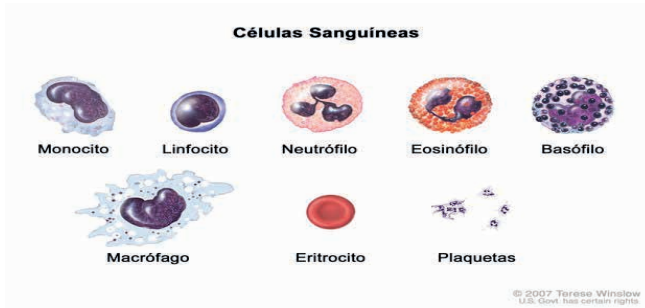
O sangue é um tecido conjuntivo especializado e líquido, o qual compõe o sistema cardiovascular e relaciona-se com diversos outros sistemas. Constitui-se de plasma e elementos celulares, como eritrócitos, leucócitos e plaquetas.

O plasma é apresentado como um componente fluido do sangue, o qual contém, predominantemente, água, íons, compostos orgânicos e proteínas plasmáticas. Já o soro, essencial para diversos exames laboratoriais, corresponde ao plasma sanguíneo sem os fatores de coagulação.

Já com relação aos elementos celulares do sangue (Fig. 23), os eritrócitos, ou hemácias, são células anucleadas com formato bicôncavo e que contém hemoglobina, proteína a qual é fundamental para o transporte de O2 e CO2 pelo sangue.

Os leucócitos, ou glóbulos brancos, são células de defesa divididas entre granulócitos e agranulócitos. Os granulócitos são os neutrófilos, os quais possuem um núcleo multilobulado e realizam fagocitose, os eosinófilos, os quais contém um núcleo bilobulado e são especializados em reações parasitárias, e os basófilos, os quais apresentam grânulos citoplasmáticos metacromáticos e são especializados em respostas alérgicas. Já os agranulócitos são os monócitos, os quais são os maiores leucócitos e especializou-se em macrófagos ao migrarem para o tecido, e os linfócitos B e T, os quais possuem um núcleo redondo circundado por uma borda fina de citoplasma e auxiliam na resposta imunológica, seja pela produção de anticorpos ou pela participação na imunidade mediada por células.

Por fim, as plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados e discóides. Ademais, essas células estão envolvidas na hemostasia, na formação do coágulo sanguíneo, na cicatrização de feridas e no reparo do tecido.

Figura 23: Células sanguíneas

Fonte: TERESE WINSLOW. 2008

Vasos sanguíneos

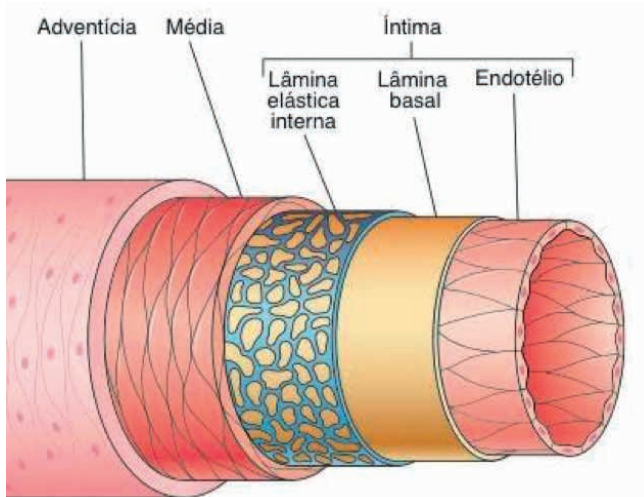
Os vasos sanguíneos são responsáveis pelo transporte do sangue pelo organismo e são divididos em artérias, capilares e veias, os quais serão descritos abaixo.

Artérias

As artérias são vasos sanguíneos que transportam o sangue sob alta pressão do coração para os capilares. A maioria delas transporta sangue oxigenado, exceto a artéria pulmonar.

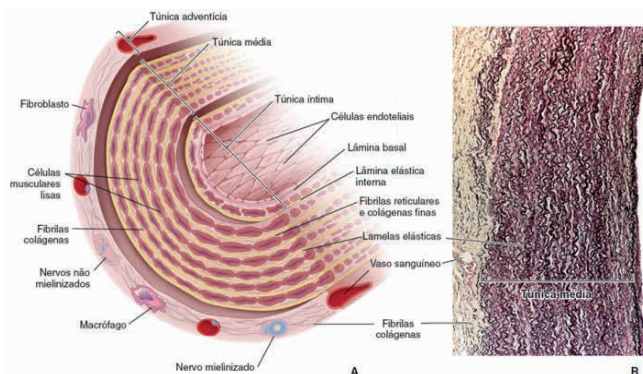
Com relação a organização desses vasos, que segue a estrutura geral dos vasos sanguíneos (Fig. 24), **as artérias são constituídas por três túnicas**:

1. **Íntima**: Esta é a camada mais interna da artéria e é constituída por um endotélio (tecido epitelial pavimentoso simples) contínuo com o endocárdio, pelo subendotélio (tecido conjuntivo frouxo) e por fibras elásticas.
2. **Média**: É composta por células musculares lisas, cercadas de matriz extracelular, bainhas elásticas fenestradas e colágeno.
3. **Adventícia**: A camada mais externa da artéria, constitui-se por tecido conjuntivo. Ademais, é importante ressaltar que, nessa camada, em grandes vasos, há a presença de *vasa vasorum*, vasos pequenos responsáveis pela nutrição e pelo fornecimento de oxigênio, ao penetrarem a porção externa da túnica média.

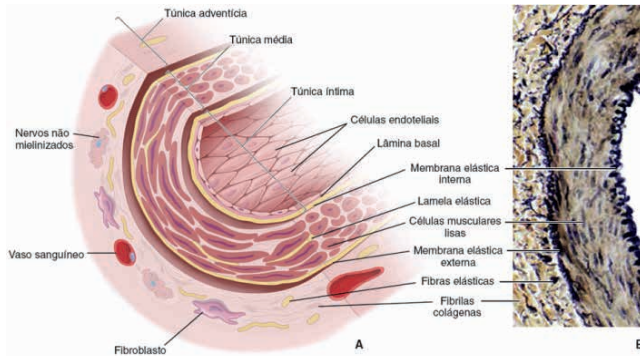
Figura 24: Túnicas dos vasos sanguíneos

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Circulatório.

Além disso, **as artérias são divididas em**:

1. Artérias elásticas: (Fig. 25) São artérias de grande calibre, caracterizadas como vasos condutores, uma vez que conduzem o sangue do coração para as artérias musculares. Caracterizadas por receberem o sangue sob alta pressão e possuírem capacidade de distensão e recuo, mantendo um fluxo contínuo de sangue. Com relação a sua composição, suas paredes são espessas, sendo a camada média a mais espessa das três, além de conter grandes quantidades de lâminas elásticas fenestradas e elastina. Ademais, há a presença de fibras colágenas em todas as camadas, especialmente na adventícia, a qual também apresenta *vasa vasorum*, *nervi vasorum* e vasos linfáticos.

Figura 25: Estrutura da artéria elástica

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

2. **Artérias musculares**: (Fig. 29) São artérias de médio calibre e consideradas vasos distribuidores, o que possibilita a distribuição do sangue, de modo seletivo, para os diferentes órgãos do corpo. Em comparação com a artéria elástica, a muscular apresenta um maior número de fibras musculares lisas, menos componentes elásticos, como elastina, camada íntima mais fina, camada adventícia relativamente espessa e a camada média composta, principalmente, por músculo liso vascular. *Vasa vasorum* e *nervi vasorum* presentes na camada adventícia, penetrando a túnica média.

Figura 26: Estrutura da artéria muscular

Fonte:ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

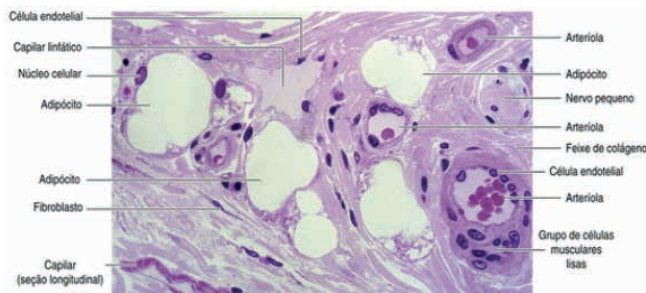
3. **Artérias de pequeno calibre e arteríolas**: Esses vasos diferem-se entre si pela quantidade de camadas de células musculares presente na túnica média. As artérias de pequeno calibre possuem cerca de oito camadas de células, enquanto as arteríolas possuem apenas uma ou duas. Sobre as arteríolas, elas são consideradas vasos de resistência, além de representar os ramos terminais do sistema arterial. Ademais, estas regulam e direcionam o fluxo sanguíneo para a rede capilar, por meio da vasoconstrição e da vasodilatação realizadas pelas fibras musculares de suas paredes e pelos esfíncteres pré-capilares.

Capilares

Os capilares são vasos sanguíneos que apresentam calibre reduzido e são constituídos por uma única e fina camada de células endoteliais, o que permite a realização da difusão gasosa. Dessa forma, não apresentam as túnicas média e adventícia, apenas a íntima.

Ademais, a microcirculação (Fig. 27) é constituída pelas arteríolas terminais, pelo leito capilar e pelas vênulas pós-capilares. Com relação ao leito capilar, este apresenta canais preferenciais, que são capilares mais espessos, e capilares verdadeiros, os quais são capilares menores.

Nesse sentido, a circulação microvascular sofre regulação e direcionamento, conforme a demanda local de cada órgão/tecido, pela contração das fibras musculares dos esfíncteres pré-capilares, presentes nas arteríolas e, por isso, pode sofrer desvio pelos canais preferenciais, que realizam a conexão das arteríolas terminais com as vênulas pós-capilares. Desse modo, os canais preferenciais apresentam um fluxo contínuo e os canais verdadeiros, um intermitente. Há, também, a presença de anastomoses arteriovenosas que conectam diretamente as arteríolas e as vênulas, de modo que não é necessário que o sangue passe pelo leito capilar.

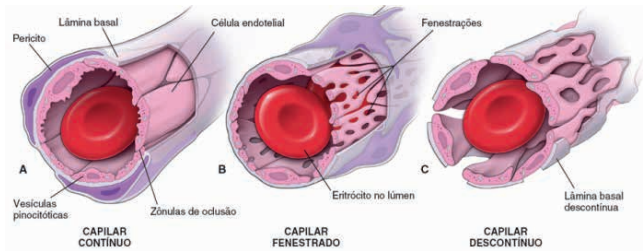
Figura 27: Componentes da microcirculação

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Há três tipos de capilares (Fig. 28)**:**

1. **Contínuos**: Constituem-se por um endotélio pavimentoso simples contínuo e por uma lâmina basal. Apresentam, em sua composição, pericitos, os quais são células delgadas indiferenciadas, que circundam a parede vascular e auxiliam na manutenção da integridade do vaso, na remodelagem vascular e na angiogênese. São encontrados principalmente nos músculos, na pele, nos pulmões, no timo e no sistema nervoso central. Este tipo de capilar permite trocas gasosas e transcitose.

2. **Fenestrados**: São caracterizados pela presença de fenestrações (poros), proporcionando canais que atravessam a parede dos capilares. A lâmina basal é contínua, o que constitui uma barreira de permeabilidade, e há vesículas pinocíticas nestes capilares. Ademais, esses poros podem ou não conter diafragmas. Os capilares fenestrados sem diafragma são comuns nos glomérulos renais, já os com diafragma são identificados nas glândulas endócrinas, nos intestinos e ao redor dos túbulos renais. Este tipo de capilar possibilita a filtração.

3. **Sinusoides/descontínuos**: São compostos por um endotélio descontínuo e uma lâmina basal incompleta, apresentando fendas. Os sinusoides estão presentes nos locais que necessitam de uma conexão estreita entre o sangue e o parênquima, como no baço e no fígado, por exemplo. Este tipo de capilar permite a passagem de grandes moléculas.

Figura 28: Tipos de capilares sanguíneos

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Veias

O sistema venoso, formado por vasos de capacitância, inicia-se logo após os capilares, com as vênulas pós-capilares, estas convergem para as vênulas musculares, as quais convergem para as veias coletoras. Ao compará-las com as artérias, as veias apresentam grande capacidade de distensão, paredes mais finas, lúmen maior (e, normalmente, colapsado), maior quantidade de colágeno e menos fibras musculares na camada média, camada adventícia mais espessa e maior presença de *vasa vasorum* (visto que o sangue transportado é pobre em oxigênio). Ademais, as veias contêm válvulas, que são basicamente uma extensão do endotélio e consistem em bordas semilunares compostas por tecido conjuntivo revestidas por células endoteliais, elas são fundamentais para evitar o refluxo de sangue e transportar o sangue contra a gravidade. Outra diferença entre as veias e as artérias, é que, nas veias, as túnicas não são tão nítidas e distintas entre si.

De modo similar às artérias, **as veias são classificadas em**:

1. **Vênulas**: Divididas em pós-capilares e musculares, as vênulas recebem o sangue dos capilares. As primeiras contêm um revestimento epitelial, lâmina basal e pericitos. Já as segundas diferenciam-se das vênulas pós-capilares, uma vez que apresentam uma túnica média e não têm pericitos.
2. **Veias de pequeno calibre**: Uma extensão das vênulas musculares, as veias de pequeno calibre apresenta todas as três túnicas e possuem uma camada adventícia mais espessa
3. **Veias de médio calibre**: Configuram a maior parte das veias presentes em nosso organismo. As válvulas são características dessas veias e há, também, uma maior nitidez entre suas três túnicas. E em alguns casos, há uma lâmina elástica interna. (Fig. 29)
4. **Veias de grande calibre:** Apresentam uma túnica média relativamente fina, já a adventícia é mais espessa e contém células musculares lisas dispostas longitudinalmente. Em muitos casos, a divisão entre as túnicas íntima e média não está bem definida. Ademais, nas veias cava superior e inferior, há bainhas miocárdicas, que são extensões do miocárdio. (Fig. 30)

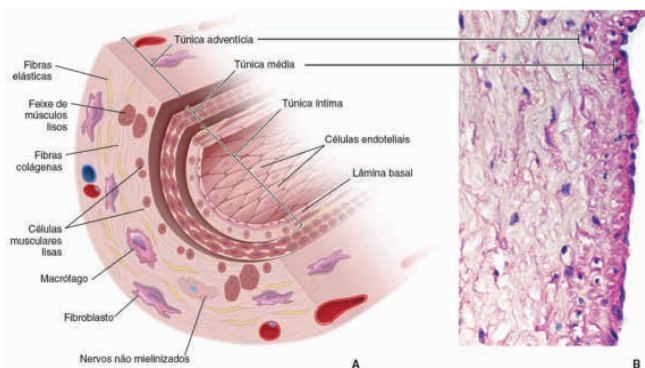
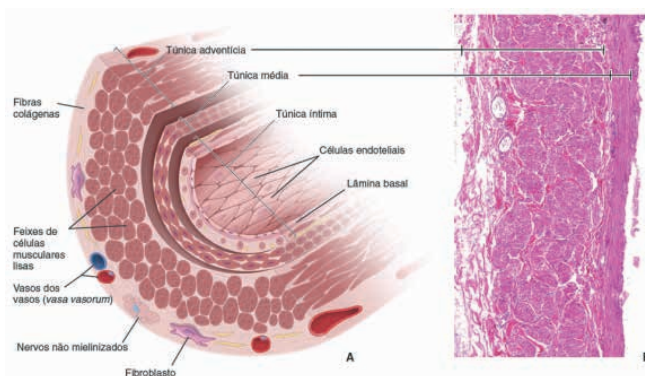
Figura 29: Estrutura das veias de médio calibre

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Figura 30: Estrutura das veias de grande calibre

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Devido à morfologia, os vasos sanguíneos apresentam certas particularidades, que se relacionam diretamente às suas funções. As veias, quando comparadas às artérias, apresentam maior complacência, devido à camada média de espessura reduzida. Desse modo, a **circulação sistêmica venosa** apresenta alta distensibilidade, e assim, armazena maior quantidade de sangue em relação à arterial. Tem-se também, na microcirculação, vasos sanguíneos com grande capacidade de controle da resistência periférica do fluxo sanguíneo, sendo assim responsáveis pelo controle da pressão arterial. Isso é possível devido à reduzida luz do vaso e uma túnica média desenvolvida.

VELOCIDADE SANGUÍNEA

É uma velocidade linear, expressa cm/s, resultado da razão entre o deslocamento de determinada partícula sanguínea pelo intervalo de tempo. Um aspecto importante a ser analisado é a área de secção transversal, que aumenta de acordo com a ramificação dos vasos, ou seja, ao aproximar-se da periferia. Sendo assim, à medida que a aorta se ramifica em vasos de menor calibre, como arteríolas e capilares, há o aumento da área da secção transversal. Nesse sentido, como as veias apresentam maior calibre do que as artérias correspondentes, tem-se menor velocidade do sangue nessas do que em território arterial.

Observa-se que a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área da secção transversal. No território capilar, é importante que a velocidade sanguínea seja reduzida, para que haja a saída de nutrientes para os tecidos e a remoção de produtos do metabolismo.

Fluxo lamelar: ocorre em lâminas ou lamelas, em condições normais, no qual a maior velocidade é no centro do vaso, que é reduzida nas proximidades da parede do vaso.

Fluxo turbilhonar: é caracterizado pelo movimento irregular das partículas do fluido. Pode ocorrer em condições fisiológicas, como durante o exercício físico e na aferição da pressão arterial pelo método do esfigmomanômetro auscultatório, no qual pode-se auscultar os ruídos provocados pelo fluxo turbilhonar decorrente do colabamento da artéria braquial. Observa-se também o fluxo turbilhonar em situações patológicas, tais como: estreitamento de grandes vasos (ex. coarctação da aorta), oclusão parcial de grandes vasos (ex. carótida) por placa aterosclerótica, persistência do ducto arterioso, comunicações arteriovenosas (*shunts*) ou redução da viscosidade do sangue (pode gerar sopro em casos de anemia).

Pressão arterial média (PAM)

PAM = VMC x RP

O pulso arterial, gerado durante a sístole apresenta as pressões sistólica (máxima) e diastólica (mínima). Entretanto, a PAM não é a média entre esses valores, visto que ela é gerada pela média aritmética dos valores instantâneos do pulso arterial durante o ciclo cardíaco.

O volume minuto cardíaco (VMC), ou débito cardíaco, é a quantidade de sangue ejetada pelo ventrículo esquerdo por minuto. Esse depende diretamente do volume sistólico (VS) e da frequência cardíaca (FC). O VS é a quantidade de sangue ejetada em cada sístole cardíaca. A FC é a quantidade de batimentos por minuto. O VMC pode ser calculado através da fórmula:

VMC = VS x FC

A **resistência periférica (RP)** relaciona-se à "perda" de energia (transformação) na forma de calor ao longo do trajeto do sangue durante o trajeto que realiza, devido às colisões entre as lamelas sanguíneas. Com a redução do calibre dos vasos, aumenta-se a RP, em função do maior atrito entre as lamelas. Os grandes vasos arteriais e venosos apresentam pequena RP, enquanto vasos mais periféricos, como as arteríolas, apresentam maior grau de RP, resultando em uma redução significativa da PAM. Nesse sentido, é explicada a influência da ação das arteríolas sobre o valor da pressão arterial, diante de sua alta RP.

COMPLACÊNCIA VASCULAR

É a relação entre variação de volume e variação de pressão, ou seja, $\Delta V / \Delta P$. A circulação sistêmica venosa contém a maior parte da volemia, com pequenas alterações de pressão, dada a grande distensibilidade, que resulta em uma complacência muito maior do que a das artérias, que têm complacência reduzida, contendo um volume de sangue praticamente constante.

MECANISMO DE REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO

A microcirculação é responsável por fornecer o fluxo sanguíneo adequado para que ocorram as trocas de nutrientes e resíduos metabólicos entre as células presentes nos tecidos e o sangue. As artérias de resistência (arteríolas) são as principais responsáveis por fazer o controle desse fluxo sanguíneo e as vênulas possuem a capacidade de coletar e armazenar o sangue que já passou pelas trocas teciduais. A zona principal responsável pelas trocas, está situada entre as arteríolas e as vênulas, ou seja, é a zona de capilares sanguíneos que possui como característica apenas uma camada de células, o que facilita as trocas devido a menor quantidade de barreiras físicas.

Existem 3 tipos de capilares sanguíneos: fenestrados, não-fenestrados (ou contínuos) e sinusóides. Os capilares fenestrados possuem espaços entre as células (orifícios) com uma membrana basal contínua, os não fenestrados (contínuos) não possuem orifícios entre as células e a membrana basal é contínua também, já os sinusóides possuem tanto o epitélio, quanto a membrana basal descontínuos, esse tipo de capilar está presente principalmente no fígado e baço. É importante ressaltar que em todos os tipos de capilares, entre a transição de arteríola para capilar existem os esfíncteres pré-capilares, que possuem musculatura lisa em sua parede e são responsáveis pelo controle do fluxo sanguíneo para os tecidos.

O fluxo sanguíneo é controlado pelo tônus vascular, ou seja, dependerá da resistência que as arteríolas exercerão constantemente de acordo com o grau de contração das mesmas. Assim, a depender do grau metabólico de determinado tecido, as arteríolas sofrem vasoconstrição ou vasodilatação, o que faz com que o sangue periférico seja

redistribuído para os tecidos que possuem maior necessidade de oxigênio, nutrientes e liberam mais metabólitos.

A difusão de solutos e gases através da parede capilar depende de sua lipossolubilidade. Solutos lipossolúveis podem se difundir através das células endoteliais (vias transcelulares) ou entre elas (vias paracelulares). Exemplos de gases lipossolúveis são o oxigênio e o gás carbônico, que atravessam as células endoteliais de acordo com o gradiente de pressão parcial e a área de superfície disponível. A difusão desses gases é inversamente proporcional à espessura da parede capilar, seguindo a Lei de Fick. Substâncias hidrossolúveis, a exemplo da glicose, aminoácidos, íons e água, não são solúveis em lipídios e necessitam de fendas aquosas para a difusão. No entanto, a área das fendas nos capilares é menor que o restante da parede capilar, tornando a difusão dessas substâncias mais lenta. Moléculas protéicas são grandes demais para passar pelas fendas entre as células endoteliais, sendo retidas no interior do capilar. Alguns órgãos, como os glomérulos renais e o intestino, possuem capilares com fenestras que permitem a passagem limitada de proteínas. Em capilares não fenestrados, as proteínas podem ser transportadas através da parede por meio de vesículas pinocitóticas, conforme necessário.

O transporte de fluidos através da parede capilar ocorre por meio das vias transcelulares e paracelulares. As aquaporinas subtipo 1, presentes na membrana das células endoteliais, são responsáveis pelo transporte de água pelo meio transcelular. O movimento paracelular dos líquidos é facilitado pelas junções interendoteliais, fenestras ou fendas nos capilares. A filtração é o mecanismo mais importante para o transporte de água através da parede capilar, e duas forças estão envolvidas nesse processo: a diferença de pressão hidrostática transcapilar e a diferença de pressão osmótica efetiva das proteínas ou pressão oncótica, conhecidas como forças de Starling, elas foram estudadas por Ernest Starling.

A variação da pressão hidrostática através da parede capilar é calculada pela diferença entre a pressão hidrostática intravascular (pressão hidrostática capilar) e a pressão hidrostática extravascular (pressão hidrostática do fluido intersticial). A variação da pressão oncótica ($\Delta\pi$) através da parede capilar é a diferença entre a pressão oncótica intravascular (determinada pelas proteínas plasmáticas) e a pressão oncótica extravascular (determinada pelas proteínas intersticiais e proteoglicanas). Em resumo, uma pressão hidrostática positiva indica um movimento de fluido para fora do capilar, enquanto uma pressão hidrostática negativa atrai o fluido para dentro do capilar.

→ **Mecanismos de controle:**

1º Tônus miogênico

O tônus miogênico é um mecanismo local importante para controlar o músculo liso dos vasos sanguíneos. Ele desempenha um papel primordial na manutenção do tônus vascular basal e na regulação do fluxo sanguíneo, afetando a pressão hidrostática capilar. Esse mecanismo é ativado quando o fluxo sanguíneo para uma área aumenta devido ao aumento da pressão arterial, resultando na distensão da parede vascular. As células do músculo liso vascular possuem canais catiônicos sensíveis ao estiramento em suas membranas.

A distensão da parede vascular provoca a abertura desses canais, permitindo a entrada de cálcio e sódio nas células musculares lisas. Isso despolariza as células, levando à abertura de canais de cálcio sensíveis à voltagem e à contração do músculo liso vascular. Além disso, ocorre liberação de cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático, através da ativação de canais de cálcio sensíveis ao cálcio e da fosfolipase C (PLC), resultando em mais cálcio sendo liberado do retículo sarcoplasmático.

Em resposta ao aumento da pressão intravascular, que levaria a um aumento do fluxo sanguíneo, ocorre uma redução no calibre vascular como resposta reflexa, o que aumenta a resistência vascular local e diminui o fluxo sanguíneo, mantendo a pressão hidrostática capilar. Esses ajustes são feitos para manter um fluxo sanguíneo constante. O oposto ocorre quando a pressão arterial cai, resultando na redução da abertura dos canais sensíveis ao estiramento e na abertura dos canais de potássio, levando à hiperpolarização das células musculares lisas. Isso resulta em vasodilatação e redução da resistência vascular para o tecido em questão, aumentando o fluxo sanguíneo em resposta à queda da pressão.

2º Controle metabólico do fluxo de sangue

A hipótese metabólica sugere que o suprimento de oxigênio a um tecido deve acompanhar o seu consumo. Durante o exercício físico, o tecido em atividade produz fatores vasodilatadores que atuam nas arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo. Esses fatores incluem a adenosina, o oxigênio, o dióxido de carbono, o íon hidrogênio (H+), o pH, as mudanças na osmolaridade e o íon potássio (K+). A adenosina é produzida pelas células musculares e se liga a receptores nas arteríolas, ativando processos que levam à vasodilatação. As pressões parciais de O2 e CO2 também afetam o tônus muscular. Em situações de aumento do consumo de O2 e produção de CO2, ocorre acidificação intersticial, levando à vasodilatação. Isso remove o CO2 e reduz a pressão parcial de O2, o que estimula a produção de adenosina e a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP, promovendo o relaxamento muscular. Em condições opostas, com aumento da pressão de O2 e redução de CO2, ocorre alcalinização e vasoconstrição. Esses mecanismos ajustam o fluxo sanguíneo de acordo com as demandas metabólicas do tecido em atividade.

Durante a estimulação elétrica, o músculo estriado libera íons potássio (K+), resultando em um desequilíbrio iônico transitório. Isso ativa a enzima Na+-K+-ATPase nas células musculares lisas das arteríolas, gerando uma corrente hiperpolarizante que reduz a abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem. Isso leva à vasodilatação, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular. Em situações metabólicas ativas, fatores metabólicos locais induzem vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo para os tecidos. Existem dois tipos de aumento do fluxo sanguíneo: hiperemia ativa, relacionada à atividade metabólica, e hiperemia reativa, que ocorre após a remoção de uma obstrução arterial. A hiperemia reativa é uma resposta compensatória para restaurar o fluxo sanguíneo adequado após um período de redução.

3º Endotélio Vascular

As células endoteliais, músculo liso vascular, adventícia e tecido adiposo perivascular liberam fatores que regulam o tônus vascular. O endotélio vascular desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo, produzindo substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI2) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), e substâncias vasoconstritoras, como a endotelina (ET) e prostaglandinas. O óxido nítrico é o principal fator vasodilatador, liberado em resposta a estímulos físicos e químicos. A liberação do óxido nítrico é mediada pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS), que quebra a L-arginina para produzir óxido nítrico. Essa regulação do tônus vascular pelo endotélio é essencial para o controle do fluxo sanguíneo e tem impacto na motricidade vascular, permeabilidade capilar, coagulação sanguínea e crescimento vascular.

O óxido nítrico (NO), produzido pelas células endoteliais, atua no músculo liso vascular por meio da ativação da guanilato ciclase solúvel (GCs) e da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Isso leva à redução do cálcio intracelular, diminuição da abertura dos canais de cálcio, hiperpolarização das células musculares lisas e vasodilatação. A prostaciclina (PGI2) também é liberada pelo endotélio e age através da ativação da adenilato ciclase (AC), resultando no aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e causando relaxamento vascular. O fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) é outro vasodilatador produzido pelo endotélio, cuja origem exata ainda é desconhecida. Ele induz a hiperpolarização das células musculares lisas vasculares, promovendo a abertura de canais de potássio e ativando a Na+-K+-ATPase. Esses mecanismos vasodilatadores têm um papel importante na regulação do tônus vascular e no controle do fluxo sanguíneo. Em suma, os três fatores vasculares mencionados anteriormente causam vasodilatação, o que causa diminuição da resistência vascular e aumento da disponibilidade de oxigênio e nutrientes para os tecidos.

As células endoteliais liberam a endotelina (ET), um fator vasoconstritor muito forte. A ET é um peptídeo produzido em resposta a diferentes estímulos, como tensão de cisalhamento, hipóxia, angiotensina II e espécies reativas de oxigênio. Ela é produzida a partir da pré-pró-endotelina e clivada em pró-endotelina, que é convertida em endotelina

ativa pela enzima conversora de endotelina (ECE). A endotelina pode ter efeitos vasoconstritores ou vasodilatadores, dependendo da localização dos seus receptores. Através dos receptores ETA e ETB, a endotelina causa contração, síntese de espécies reativas de oxigênio e proliferação celular no músculo liso vascular. No entanto, quando os receptores estão nas células endoteliais, eles promovem a produção de óxido nítrico e prostaciclina, que levam à vasodilatação. O equilíbrio entre as ações da endotelina nos receptores endoteliais e musculatura lisa vascular determina a intensidade do efeito constritor da endotelina.

A angiotensina II é um peptídeo vasoconstritor que atua no sistema renina-angiotensina. Ela é produzida a partir do angiotensinogênio pelas células endoteliais e exerce suas ações através de receptores específicos. Através do receptor AT1, localizado no músculo liso vascular, a angiotensina II induz contração, síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs) e proliferação celular. Já o receptor AT2 tem efeitos antiproliferativos e de vasodilatação, mediados pela produção de óxido nítrico e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Além disso, a angiotensina II também estimula a síntese de endotelina e libera norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. A enzima conversora de angiotensina (ECA) atua na conversão da angiotensina I em angiotensina II e também cliva a bradicinina, um vasodilatador endógeno. A angiotensina II também ativa a enzima NADPH oxidase, resultando na produção de ânion superóxido (O2-) que reduz a disponibilidade de óxido nítrico, contribuindo para a vasoconstrição. Em resumo, a angiotensina II exerce seu efeito contrátil através de diferentes mecanismos, incluindo ação direta no músculo, liberação de vasoconstritores e diminuição da disponibilidade de vasodilatadores.

Outros fatores locais que atuam de forma parácrina, como histamina, serotonina e bradicinina, são liberados sem depender da síntese e liberação vascular. A bradicinina, produzida pela quebra do cininogênio pela calicreína, tem ação potente e breve. Ela induz dilatação arteriolar e venoconstrição, aumentando a permeabilidade vascular. A bradicinina ativa receptores de bradicinina nas células endoteliais, estimulando a liberação de óxido nítrico e promovendo vasodilatação. Esse fator desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo para glândulas exócrinas e para o coração.

→ **Mecanismos neurais e hormonais que alteram o tônus vascular**

O sistema neurovegetativo exerce controle sobre os vasos sanguíneos através da inervação simpática, noradrenérgica e adrenérgica. Essa inervação está localizada na camada externa dos vasos e pode alcançar as camadas musculares lisas em vasos de resistência. Os neuro-hormônios agem em receptores específicos (α-adrenérgico e β-adrenérgico) nas membranas do músculo liso vascular e células endoteliais. A norepinefrina ativa principalmente os receptores α-adrenérgico, enquanto a epinefrina é mais potente na ativação dos receptores β2-adrenérgico. A ação desses neuro-hormônios nos receptores α-adrenérgico leva à contração do músculo liso, enquanto sua ação nos

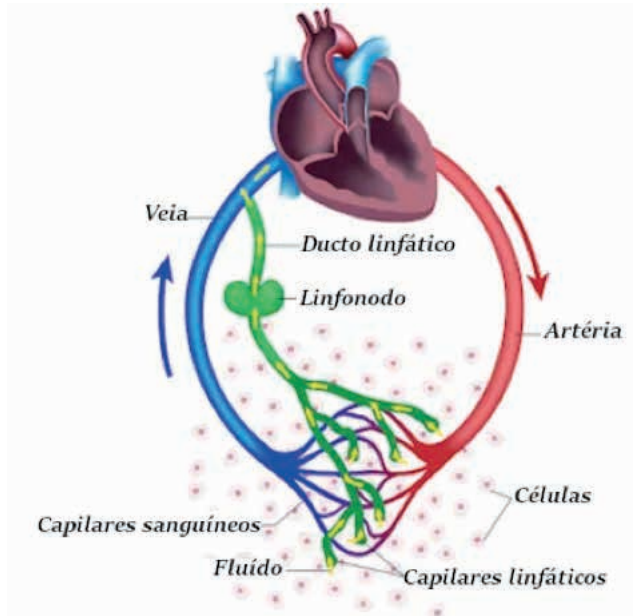
receptores β-adrenérgico resulta em vasodilatação, tanto diretamente no músculo quanto através da liberação de óxido nítrico pelo endotélio. A resposta final depende da densidade de receptores α-adrenérgico e β-adrenérgico presentes em cada tecido, como visto durante o exercício físico, onde ocorre vasoconstrição em algumas áreas e vasodilatação em outras devido à ativação do sistema nervoso simpático.

A inervação não adrenérgica, não colinérgica (NANC) no músculo liso vascular é mediada por neurotransmissores como a substância P, o VIP, o CGRP e o ATP. Os nervos vasodilatadores NANC foram descobertos inicialmente nas artérias cerebrais de cães e mais tarde associados ao óxido nítrico como neurotransmissor. Os neurônios do músculo liso vascular apresentam imunorreatividade para a produção de óxido nítrico, norepinefrina/tirosina hidroxilase e colinesterase/acetiltransferase. Os nervos nitrérgicos têm maior relevância funcional nos vasos sanguíneos do que a inervação colinérgica, visto que eles modulam as ações adrenérgicas e nitrérgicas nas terminações pré-sinápticas, inibindo a liberação de norepinefrina e óxido nítrico através da ação da acetilcolina nos receptores M2. O óxido nítrico liberado pelos terminais nitrérgicos causa vasodilatação no músculo liso vascular. Em resumo, a estimulação dos terminais nervosos que inervam os vasos sanguíneos resulta em um equilíbrio entre a liberação de vasoconstritores, como a norepinefrina, e vasodilatadores, como o óxido nítrico.

A regulação humoral do fluxo sanguíneo é outro nível de controle para um determinado território. A epinefrina, angiotensina II, vasopressina e fator natriurético atrial são alguns dos hormônios que desempenham esse papel. A angiotensina II é produzida a partir da renina liberada pelas células justaglomerulares renais, induzindo vasoconstrição, proliferação celular e liberação de norepinefrina, contribuindo para o aumento da resistência vascular. Além disso, o grupo das angiotensinas biologicamente ativas inclui outras substâncias com efeitos variados no sistema circulatório. A angiotensina II é considerada o hormônio mais importante dessa família e desempenha um papel crucial na manutenção do tônus vascular basal e na regulação circulatória durante situações de perda de volume plasmático e/ou sanguíneo.

VASOS LINFÁTICOS

Os vasos linfáticos constituem uma circulação auxiliar à circulação sanguínea. Esses vasos são responsáveis pelo transporte da **linfa** na maior parte do corpo. Os vasos linfáticos tem por finalidade retirar o excesso de líquido dos tecidos, seguindo um fluxo unidirecional (Fig.31).

Figura 31: Sistema linfático

Fonte: SANTOS, V. S. 2024

Os menores vasos linfáticos são denominados capilares linfáticos, esses são muito numerosos em tecidos conjuntivos frouxos, mucosas e epitélio da pele. Os capilares linfáticos têm origem em tubos de extremidade cega nos leitos microcapilares, ou seja, na união entre os capilares arteriais e venosos. Os capilares linfáticos convergem em vasos coletores cada vez maiores, **vasos linfáticos**. Ao final os vasos linfáticos formam dois troncos linfáticos principais que deságuam nas veias de grande calibre situadas na base do pescoço - junção das veias jugular interna e subclávia.

Características dos Vasos Linfáticos

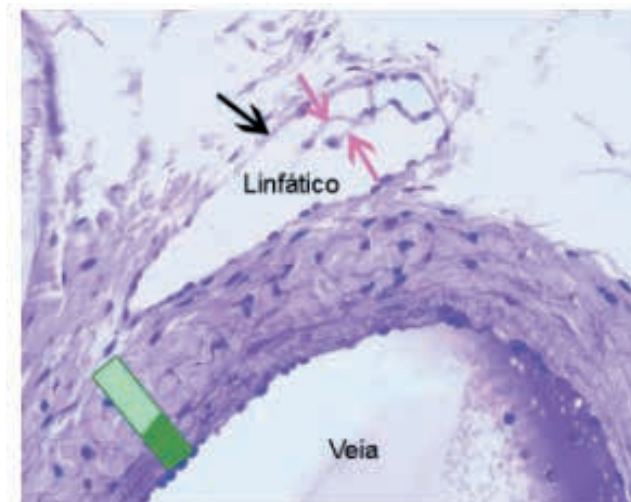
Os vasos linfáticos são mais permeáveis que os vasos sanguíneos, o que os torna **mais eficientes** em **retirar o excesso de líquidos dos tecidos**. Além disso, são vasos especializados na captação de **moléculas inflamatórias, lipídios dietéticos e células imunes**.

Os vasos linfáticos também são úteis para o transporte de proteínas e lipídios que são grandes demais para atravessar as fenestrações dos capilares absortivos do intestino delgado (Fig.32).

Histologicamente, os vasos linfáticos assemelham-se às veias, visto que apresentam as 3 túnicas e válvulas voltadas para seu lúmen. A túnica íntima é composta pelo endotélio e por uma delgada camada subendotelial de tecido conjuntivo. A túnica média apresenta

células musculares lisas dispostas concentricamente e separadas por fibras colágenas. Por fim, a túnica adventícia é composta de tecido conjuntivo frouxo com a presença de fibras colágenas e elásticas. Eles apresentam também um maior número de valvas no seu interior.

Os capilares linfáticos são constituídos por uma única camada de células endoteliais com uma incompleta lâmina basal.

Figura 32: Vaso linfático em evidência

Fonte: INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP. Sistema Circulatório, 2024.

Conforme os vasos linfáticos aumentam seu calibre, sua espessura também aumenta, se assemelhando cada vez mais com as veias. A estrutura dos grandes ductos linfáticos apresenta uma túnica média reforçada com músculo liso que se dispõe em direções longitudinais e circulares. Assim como as artérias e veias, os grandes ductos linfáticos também apresentam vasa vasorum e uma rica rede neural (Fig. 33 e 34).

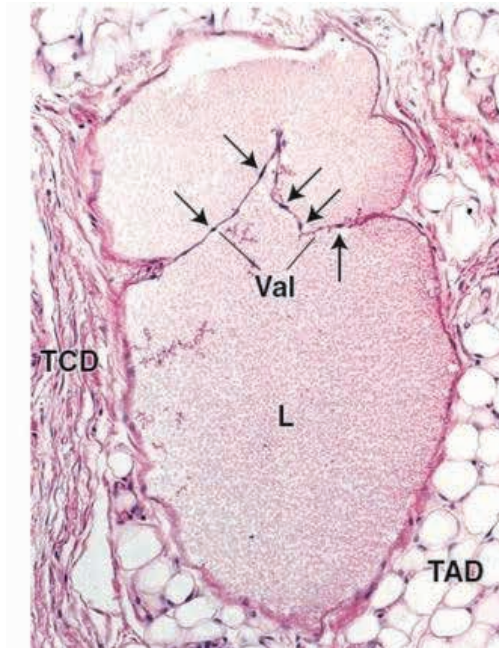
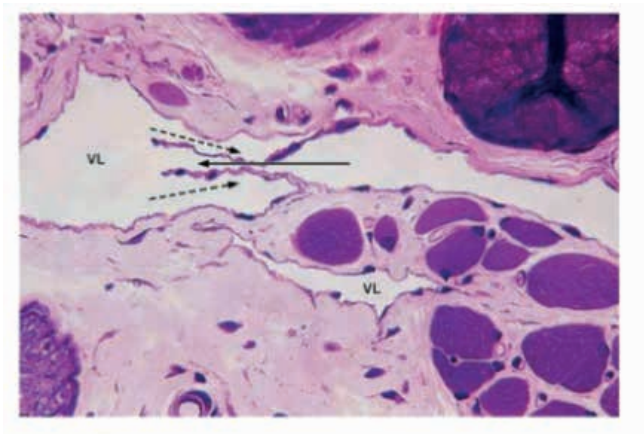
Figura 33: Válvula de vaso linfático

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Figura 34: Vasos linfáticos

Legenda: Dois vasos linfáticos (VL) pequenos. O vaso no topo está cortado longitudinalmente e mostra uma válvula, a estrutura responsável pelo fluxo unidirecional da linfa. A seta contínua mostra a direção do fluxo da linfa, e as setas tracejadas mostram como as válvulas evitam refluxo de linfa (Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento).

Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

BIOQUÍMICA

CICLO DE KREBS, CADEIA RESPIRATÓRIA E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Introdução

O processo da Glicólise, isto é, a conversão do carboidrato glicose em piruvato, NADH e ATP é uma importantíssima fonte de energia para as células humanas, bem como a maioria dos seres vivos, incluindo seres unicelulares ou procariotas. Entretanto, para suprir as gigantescas demandas energéticas de organismos multicelulares (como o ser humano), apenas a energia gerada por esse processo não seria suficiente. Logo, as células eucariontes desenvolveram uma organela: a **mitocôndria**, capaz de realizar diversos processos metabólicos, dentre eles, os abordados neste capítulo: o **Ciclo de Krebs, a Cadeia Respiratória e a Fosforilação Oxidativa**. Esses processos requerem grandes quantidades de **oxigênio**, portanto, só são possíveis em condições aeróbias.

O **Piruvato** (molécula com três carbonos), principal fruto da glicólise, pode ser destinado a três processos metabólicos distintos, a depender do organismo e das condições aeróbias locais: pode ser **enviado ao ciclo de Krebs, destinado à fermentação alcoólica** (em organismos específicos, como nas leveduras) ou **destinado à fermentação láctica** (sequência de reações realizadas em condições **anaeróbias** onde o piruvato é convertido a ácido láctico, que pode ser posteriormente destinado à **gliconeogênese**, no fígado, podendo ser novamente convertido a glicose). Será analisado, agora, o que ocorre quando o piruvato é enviado ao ciclo de Krebs, assim como os benefícios energéticos dessa via em detrimento das vias anaeróbias de fermentação.

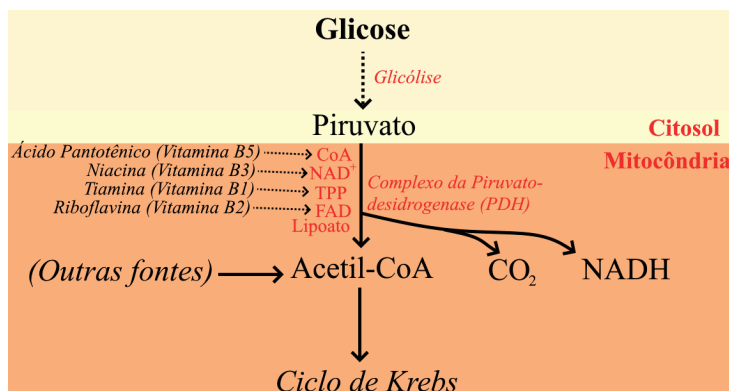
O Ciclo de Krebs, Ciclo do Ácido Cítrico, ou Ciclo do Ácido Tricarboxílico (TCA) é, basicamente, um **conjunto cíclico de reações químicas** que ocorrem na **matriz** (interior) das **mitocôndrias** (relembre que a glicólise ocorre majoritariamente no citoplasma celular), pois as enzimas necessárias para esse processo estão lá localizadas (e os processos subsequentes também ocorrem nesse local). Esse conjunto de reações tem como objetivo básico transformar o **Acetil-CoA** em **duas moléculas de CO_2**. Entretanto, nesse processo, ocorre a liberação de **elétrons**, que são capturados por **moléculas aceptoras de elétrons** (NAD^+ e $FADH^+$), gerando NADH e $FADH_2$, substâncias **reduzidas** (que possuem a capacidade de **doar elétrons** para os processos metabólicos subsequentes). Além disso, várias **substâncias intermediárias** são geradas durante o ciclo, que podem ser utilizadas na biossíntese de diversas substâncias, como aminoácidos, ácidos graxos e nucleotídeos. Por fim, várias etapas do ciclo são reguladas, a fim de manter a homeostase energética corporal, por processos que serão vistos adiante. De uma maneira simplificada, as reações do ciclo de Krebs podem ser descritas da seguinte maneira:

Conversão do Piruvato a Acetil-CoA

Antes de iniciar o ciclo, é necessário converter o **Piruvato** obtido na glicólise em **Acetil-CoA.** Essa reação ocorre já no interior da mitocôndria e é catalisada por um **complexo enzimático** denominado **Complexo da Piruvato-Desidrogenase.** Esse complexo é relativamente complexo, sendo formado por **três subunidades enzimáticas** e requerendo a ação de **cinco coenzimas**, sendo 4 delas vitaminas importantes que devem ser ingeridas regularmente**:**

1. Coenzima A (CoA): É uma substância derivada do ácido pantotênico, ou **vitamina B_5.** Essa coenzima é responsável por tornar certas substâncias mais reativas, "ativando-as". Uma dessas substâncias é o acetato, que, ao se ligar com a coenzima, forma o **acetil-CoA.**
2. NAD^+: Substância transportadora de elétrons derivada da **niacina** (Vitamina B_3).
3. TPP: Pirofosfato de Tiamina, coenzima que possibilita a ação da piruvato-desidrogenase. Derivada da **tiamina** (Vitamina B_1).
4. FAD: Transportador de elétrons derivado da **riboflavina** (Vitamina B_2)
5. Lipoato: Atua como transportador de elétrons e de grupos acil.

Com a ação do complexo da piruvato-desidrogenase (PDH) e de suas coenzimas, o piruvato que adentrou na mitocôndria é convertido a **acetil-CoA**, uma substância com dois carbonos ligada à coenzima A. Como o piruvato possui três carbonos, um deles é eliminado na forma de CO_2. Além disso, há a formação de **1 NADH**, cuja importância energética será analisada posteriormente. O acetil-CoA pode, então, passar ao Ciclo do Ácido Cítrico.

Figura 35: Esquema da entrada do piruvato no ciclo de Krebs

Legenda: Produção mitocondrial de Acetil-CoA a partir do piruvato oriundo da glicólise, demonstrando a necessidade de vitaminas do complexo B para o metabolismo energético. Em condições anaeróbicas, o piruvato é desviado para a via da fermentação láctica. As substâncias em vermelho não itálico são as substâncias essenciais para a ação da PDH. CoA: Coenzima A; NAD^+: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo oxidado; TPP:Tiamina Pirofosfato; FAD: Flavina Adenina Dinucleotídeo.

Fonte: Elaboração própria.

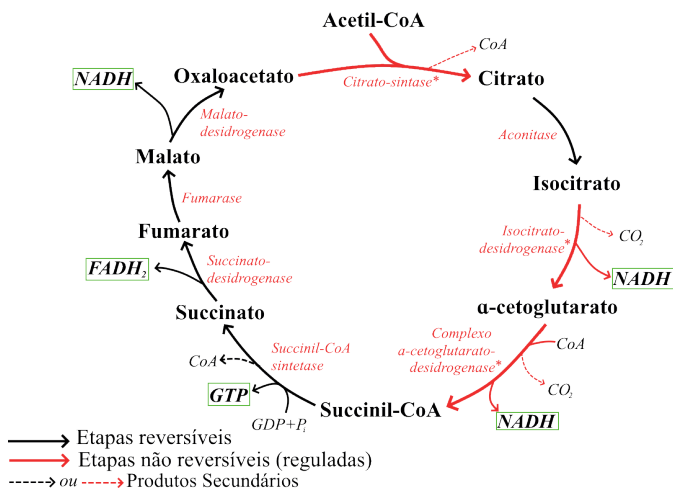
Ciclo de Krebs

O Acetil-CoA que será injetado no ciclo do ácido cítrico pode vir de outras vias metabólicas celulares, não sendo exclusiva da Glicólise. O catabolismo de ácidos graxos e de alguns aminoácidos também pode levar à produção dessa substância. Independente de sua origem, o acetil-CoA adentra no ciclo da seguinte forma (em negrito, as etapas do ciclo que são irreversíveis e reguladas, em itálico, as enzimas e, sublinhado, as substâncias energéticas):

1. **O acetil-CoA é combinado com o Oxaloacetato** (que advém da conclusão do ciclo) **pela enzima *citrato-sintase*, gerando Citrato.** A coenzima A é liberada e pode ser reutilizada na produção de mais acetil-CoA.
2. O citrato é convertido em Isocitrato através de duas reações catalisadas pela enzima *aconitase*.
3. **O Isocitrato é convertido em α-cetoglutarato pela enzima *isocitrato-desidrogenase*.** Nesse processo, ocorre a **liberação de 1 CO_2 e 1 NADH.**
4. **O α-cetoglutarato é convertido em Succinil-CoA pelo *complexo da α-cetoglutarato desidrogenase.*** Nessa etapa, há adição da Coenzima A e **produção de 1 CO_2 e 1 NADH**. O complexo acima citado depende da coenzima TPP, produzida a partir da vitamina B_1.
5. O Succinil-CoA é convertido em Succinato pela *succinil-CoA-sintetase*, liberando a Coenzima A e **produzindo 1 GTP (ou ATP).**
6. O Succinato é convertido a Fumarato pela *succinato-desidrogenase*, liberando **1 $FADH_2$.**
7. O Fumarato é, então, convertido a Malato pela *fumarase*.
8. Por fim, o Malato é convertido a Oxaloacetato pela *malato-desidrogenase*. Essa reação libera **1 NADH.** O oxaloacetato, então, pode retornar ao início do ciclo e ser combinado com uma nova molécula de Acetil-CoA.

Equação simplificada:

Oxaloacetato + Acetil-CoA Oxaloacetato + 2 CO_2 + 3 NADH + $FADH_2$ + GTP (ATP)

Figura 36: Representação do ciclo de Krebs

Legenda: Ciclo de Krebs, do Ácido Cítrico ou do Ácido Tricarboxílico. As enzimas estão em vermelho itálico, e as moléculas geradoras de energia que resultam do ciclo estão circuladas em verde. *Enzima regulada.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 639.

Necessidade do Ciclo de Krebs: Em uma primeira análise, pode-se parecer dispendioso realizar um longo processo de oito reações químicas para realizar a transformação do Acetil-CoA em duas moléculas de CO_2. Entretanto, esse processo é necessário para garantir uma maior eficiência na extração de energia de uma molécula de glicose, já que apenas a glicólise e a fermentação não produziriam quantidades suficientes de energia para suprir as demandas metabólicas. Além disso, as substâncias intermediárias do ciclo (citrato, isocitrato, α-cetoglutarato, succinil-CoA, succinato, fumarato, malato e oxaloacetato) são essenciais para a biossíntese de diversas substâncias pelo corpo, incluindo diversos aminoácidos e o grupo heme da hemoglobina. Abaixo, o ganho energético total do ciclo de Krebs de uma molécula de glicose é apresentado, considerando-se as etapas subsequentes da respiração celular, que extraem a energia das moléculas de NADH e $FADH_2$ produzidas (cadeia respiratória e fosforilação oxidativa, que serão vistas adiante):

Tabela 1: Produção de ATP pela degradação completa de uma molécula de glicose pela célula, em condições aeróbicas.

Processo	Total líquido de ATP produzidos
Glicólise (1 Glicose 2 Piruvato): Gasto de 2 ATP, produção de 2 NADH* e produção de 4 ATP.	**5 ou 7 ATP****
2 Conversões de piruvato em acetil-CoA (2 Piruvato 2 Acetil-CoA): Produção de 2 NADH.	**5 ATP**
2 Ciclos de Krebs: Produção de 6 NADH, 2 $FADH_2$*, e 2 GTP (ou 2 ATP)***	**20 ATP**
TOTAL	30 ou 32 ATP

*Considerando que 1 NADH = 2,5 ATP e 1 $FADH_2$ = 1,5 ATP, após o fim da respiração celular.

**Depende do mecanismo utilizado para o transporte de NADH do citosol para a mitocôndria. Um dos mecanismos provoca a conversão de NADH para $FADH_2$, resultando em uma perda líquida de 2 ATP.

***Tanto GTP quanto ATP podem ser produzidos, a depender da disponibilidade local de ADP ou GDP.

Fonte: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, pp.649 e 760.

Regulação do Ciclo de Krebs: Como todos os processos metabólicos, o Ciclo de Krebs deve ser regulado, a fim de aumentar ou reduzir a produção de energia ou dos intermediários, a fim de corresponder às variáveis demandas energéticas do organismo. Essa regulação é feita principalmente através de mecanismos **alostéricos**, com certas substâncias interagindo com sítios regulatórios nas enzimas, aumentando ou diminuindo a atividade das mesmas. Além disso, a regulação covalente também é possível, através da fosforilação ou desfosforilação de enzimas, principalmente da piruvato-desidrogenase. De um modo geral, as enzimas do ciclo são inibidas quando grandes quantidades de ATP, NADH ou de seus produtos estão disponíveis (indicando alta disponibilidade energética e/ ou baixa demanda), e ativadas quando há grande presença de ADP, NAD^+ e substratos enzimáticos (indicando baixa disponibilidade energética e/ou alta demanda). As principais enzimas reguladas, suas reações catalisadas e seus reguladores alostéricos positivos e negativos estão listados abaixo:

Tabela 2: Regulação das enzimas envolvidas no Ciclo de Krebs

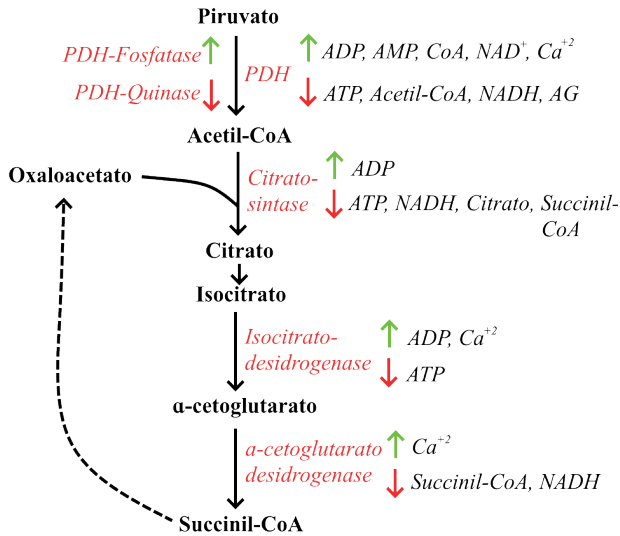
Enzima (Reação catalisada simplificada)	**Reguladores positivos (aumentam atividade)**	**Reguladores negativos (reduzem atividade)**
Complexo da PDH * (Piruvato Acetil-CoA)	ADP**, AMP, CoA, NAD^+, Ca^{+2}***	ATP**, Acetil-CoA, NADH, Ácidos Graxos
Citrato-sintase (Acetil-CoA + Oxaloacetato Citrato)	ADP**	ATP**, NADH, Citrato, Succinil-CoA
Isocitrato-desidrogenase (Isocitrato α-cetoglutarato + NADH)	ADP**, Ca^{+2}***	ATP**
Complexo da α-cetoglutarato desidrogenase (α-cetoglutarato Succinil-CoA + NADH)	Ca^{+2}***	Succinil-CoA, NADH

*O complexo da PDH também é regulado covalentemente. O ATP, quando em altas concentrações (indicando alta disponibilidade energética), ativa a enzima PDH-quinase, que fosforila uma das subunidades da PDH, **inativando-a**. Se a concentração de ATP baixar, a PDH-quinase perde força e sua ação é suplantada pela PDH-fosfatase, que desfosforila a PDH, **ativando-a**.

A regulação pelo ATP e ADP é feita através do **quociente de massas $\frac{[ATP]}{[ADP]}$**.** Quando esse quociente for elevado (indicando alta [ATP]), as enzimas são inibidas. Caso contrário, as enzimas são ativadas. O quociente $\frac{[NADH]}{[NAD^+]}$ segue a mesma lógica.

***A concentração de Ca^{+2} está elevada em diversos processos celulares que demandam energia, como a contração muscular. Por isso, esse íon é regulador alostérico positivo das enzimas supracitadas.

Fonte: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, p.654.

Figura 37: Esquema da regulação do ciclo de Krebs

Legenda: Mecanismos de regulação da síntese de acetil-CoA e das enzimas reguladas do ciclo de Krebs. AG: Ácidos Graxos.

Fonte: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. p. 654.

Cadeia Transportadora de Elétrons e Fosforilação Oxidativa

Após a realização do ciclo de Krebs, grandes quantidades de NADH e $FADH_2$ são produzidas no interior das mitocôndrias. Para que essas moléculas (carreadoras de elétrons reduzidos, ou seja, carregando elétrons) gerem ATP, elas precisam participar da **cadeia respiratória**, ou cadeia transportadora de elétrons. Primeiramente, relembre que a mitocôndria apresenta duas **membranas:** uma externa, permeável, e uma interna, impermeável a **H^+** e outros íons. Dessa forma, são criados dois espaços: a **matriz mitocondrial**, no interior da membrana interna, e o **espaço intermembrana**, entre as duas membranas. A grande maioria das reações mitocondriais ocorre na matriz mitocondrial, devido à riqueza de enzimas presentes nesta região.

Existem, transfixados na membrana **interna**, **quatro complexos enzimáticos** (I,II,III,IV) que ficam intimamente ligados uns aos outros:

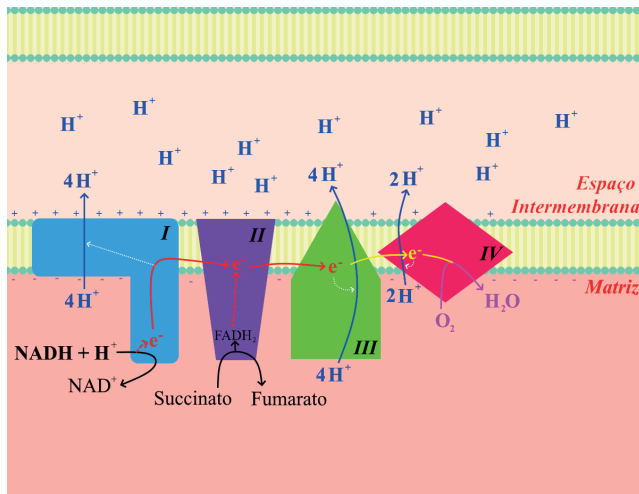
Tabela 3: Complexos enzimáticos da cadeia respiratória

Complexo	Nome
I	*NADH-desidrogenase*
II	*Succinato-desidrogenase**
III	*Ubiquinona:citocromo c-oxidorredutase*
IV	*Citocromo-oxidase*

* Essa enzima também participa do ciclo de Krebs, transformando succinato a fumarato e produzindo $FADH_2$.

Adaptado de: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, p.738.

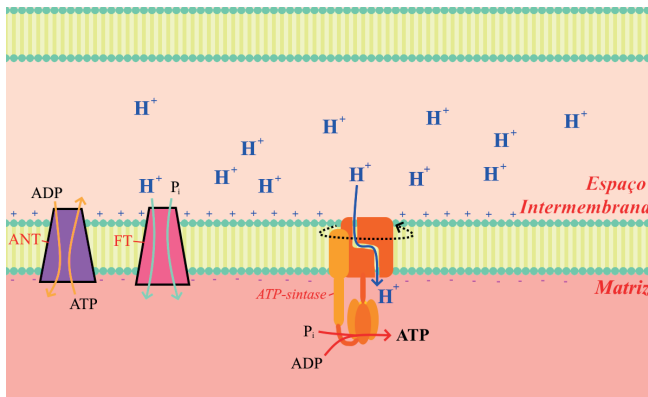
De forma simplificada, o funcionamento da cadeia pode ser descrito da seguinte maneira: os complexos estão dispostos em ordem **crescente de eletronegatividade**, logo, elétrons são atraídos do complexo I para o II, do II para o III e do III para o IV. O NADH que se localiza na matriz mitocondrial deposita seus elétrons no complexo I. Já o FADH, que é produzido pelo complexo II durante o ciclo de Krebs, deposita seus elétrons nesse complexo, mais tardiamente na cadeia. Os elétrons são transferidos de uma cadeia para a outra, até chegarem na cadeia IV, onde se localiza o **aceptor final de elétrons, o Oxigênio.** O oxigênio é reduzido e transformado em água (sendo consumido), e a cadeia se conclui. Conforme os elétrons vão sendo transferidos de um complexo para o outro, esses utilizam da força elétrica dessa transferência para **bombear íons hidrogênio** da **matriz mitocondrial** para o **espaço intermembrana**, criando, assim, um **gradiente de concentração** desse íon através da membrana interna (mais concentrado do lado de fora dessa membrana), além de criar um **gradiente elétrico** (com mais cargas positivas do lado externo da membrana interna). Como o FADH deposita seus elétrons no complexo II, ele não apresenta tanto poder de bombear íons H^+ como o NADH, explicando o menor rendimento energético desse transportador. Com esses gradientes estabelecidos, é possível passar à última etapa da síntese de ATP: a **síntese de ATP.**

Figura 38: Representação da cadeia transportadora de elétrons

Legenda: Cadeia transportadora de elétrons. Os complexos enzimáticos representados ilustrativamente estão em ordem crescente de eletronegatividade, o que gera o fluxo de elétrons em direção ao complexo IV (setas vermelhas e amarelas cheias), onde se encontram e são associados ao oxigênio, formando água (seta roxa). Esses elétrons são depositados no complexo I (pelo NADH) e no II (pelo $FADH_2$) (setas vermelhas tracejadas). Por fim, os complexos I, III e IV utilizam do fluxo dos elétrons para bombear íons hidrogênio para o espaço intermembrana da mitocôndria (setas brancas tracejadas e azuis). O Complexo II também participa de uma das reações do ciclo de Krebs. Várias reações são omitidas e/ou simplificadas nessa representação.

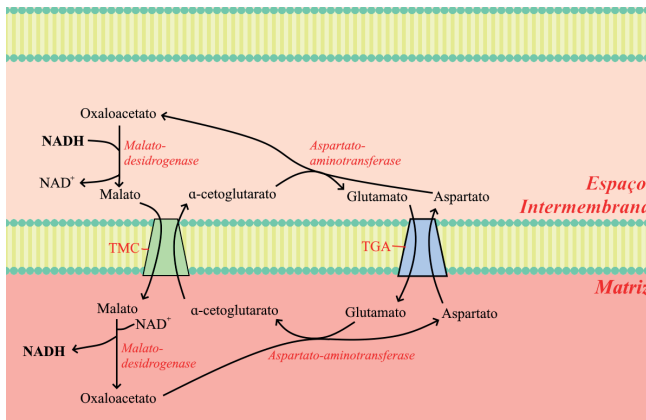
Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 748

Síntese de ATP

A síntese de ATP é realizada pela enzima **ATP-sintase**. Essa enzima está localizada na **membrana interna**, e possui duas porções: uma **transmembrana**, que age como um canal de íons, e um **domínio catalítico**, onde ocorre a síntese de ATP propriamente dita, localizado na matriz. A porção transmembrana age como um canal de prótons, permitindo que íons **H^+** passem do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, a favor do gradiente de concentração e elétrico (o excesso de cargas positivas no espaço intermembrana repele os íons hidrogênio) criado pelos complexos enzimáticos da cadeia respiratória. Enquanto os íons passam pelo canal, a **força próton-motriz** faz com que a porção catalítica da enzima gire. Esse movimento, juntamente com a ação enzimática, une uma molécula de fosfato inorgânico (P_i) a uma de ADP, **sintetizando ATP.** O ATP é, então, liberado no interior da matriz mitocondrial. Está concluída a respiração celular. O ATP sai da matriz mitocondrial através de um transportador antiporte ATP/ADP (retira ATP da matriz mitocondrial e insere ADP), enquanto o fosfato entra na matriz através de um transportador simporte P_i/H^+ (insere, simultaneamente, P_i e H^+ na matriz).

Figura 39: Representação da síntese de ATP

Legenda: O fluxo de H pela porção transmembrana da enzima provoca rotação, que, por sua vez, provoca a fosforilação do ADP. ANT: Adenosina-nucleotídeo-translocase; FT: Fosfato-translocase. Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 757

É importante destacar que, nos processos citados acima, o ciclo de Krebs e Glicólise não são as únicas fontes de NADH ou elétrons para a cadeia. Processos como o catabolismo de lipídios também podem gerar elétrons ou transportadores reduzidos. Porém, se esses processos ocorrerem no citoplasma (como a glicólise), o NADH deve ser transportado para a matriz mitocondrial, já que a membrana interna da mitocôndria não é permeável a essa substância. Para tal, são usados diversos sistemas de **lançadeiras**, que são mecanismos complexos envolvendo vários transportadores e enzimas que possibilitam esse transporte. Um desses sistemas, usado no fígado, coração e rim, é a **lançadeira do malato-aspartato** (figura). Já o músculo esquelético e cérebro usam de outro sistema: a **lançadeira do glicerol-3-fosfato**, que converte o NADH citosólico em $FADH_2$ matricial, reduzindo o ganho energético do mesmo.

Figura 40: Representação da lançadeira do Malato-Aspartato

Legenda: A membrana externa da mitocôndria é permeável a íons e pequenas moléculas. Esse sistema é necessário, já que não há transportadores de NADH na membrana interna mitocondrial. TMC: Transportador de Malato-α-cetoglutarato; TGA: Transportador de Glutamato-Aspartato.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 758

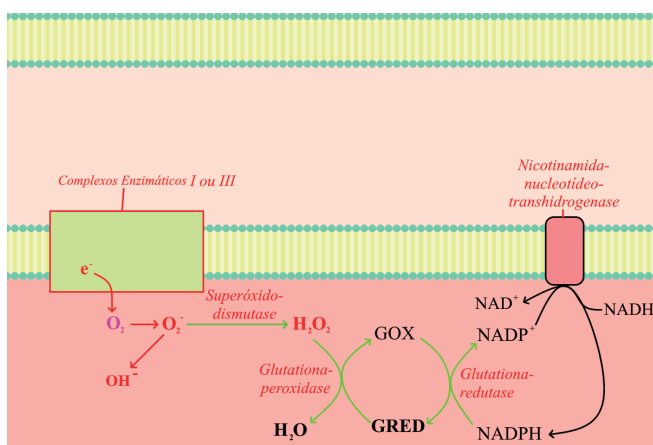
Regulação da cadeia transportadora e fosforilação oxidativa: A regulação dos processos supracitados deve ser minuciosa a fim de garantir o suprimento constante de ATP, mas evitar excessos ou o consumo excessivo de O_2. Para tal, mecanismos alostéricos são utilizados a fim de aumentar ou reduzir a atividade das enzimas envolvidas nos processos metabólicos da respiração celular. De forma geral, essa regulação é feita pelo já conhecido **coeficiente de ação de massas** [ATP]/[ADP], de forma que altas concentrações de ATP inibem a ação das enzimas, enquanto que altas concentrações de ADP aumentam a atividade das mesmas. Geralmente, a concentração de ATP é sempre bem maior que a de ADP, já que é importante que quantidades amplas de energia estejam sempre disponíveis para o funcionamento celular. Além disso, é importante ressaltar que a regulação dos outros processos metabólicos energéticos (glicólise e ciclo de Krebs, por exemplo) também afeta indiretamente a atividade da fosforilação oxidativa.

Desacoplamento da cadeia

O desacoplamento da cadeia respiratória é, basicamente, a introdução de alguma proteína ou substância que permita a passagem direta de íons H^+ do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, o que não gera ATP e dissipa a energia na forma de calor. No organismo saudável, as **termogeninas**, que são proteínas presentes em alguns locais do tecido adiposo, fazem esse papel, sendo importantes para a regulação da temperatura corporal. Algumas substâncias exógenas (como certas toxinas) podem, além de desacoplar a cadeia, inibir a ação da ATP-sintase ou dos complexos enzimáticos, provocando rápida perda de energia e, possivelmente, a morte. Substâncias como o cianeto, monóxido de carbono, DNP e a antimicina possuem esses efeitos.

EROs e Hipóxia

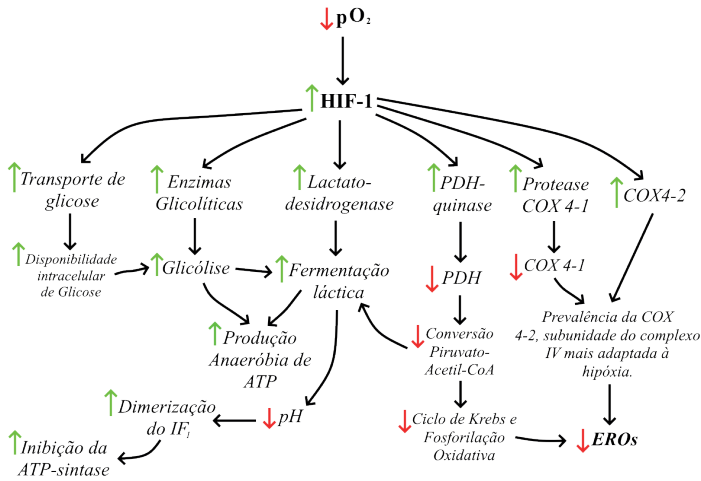
Durante a cadeia transportadora de elétrons, pode-se ocorrer, naturalmente, a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que são substâncias fortemente reativas formadas quando há algum desbalanço na captação e transporte de elétrons e hidrogênio, onde é possível ocorrer a formação do íon **superóxido** (O_2^-), que pode, ainda, ser convertido a íons **hidroxila** (OH^-), altamente reativos. Esses íons, se não controlados, podem atacar diversas proteínas e enzimas, prejudicando o funcionamento das mesmas ou danificando tecidos. Para evitar esse acontecimento, a mitocôndria possui **mecanismos de defesa antioxidantes**, principalmente a partir da **glutationa e NADPH**. A enzima *superóxido-dismutase* converte os íons superóxido em peróxido de hidrogênio (água oxigenada). O H_2O_2 é então **reduzido** a H_2O pela enzima *glutationa-peroxidase*, o que, ao mesmo tempo, **oxida** a glutationa. A glutationa oxidada é reduzida pela enzima *glutationa-redutase*, o que demanda **NADPH**. Além disso, a glutationa pode, também, recuperar enzimas ou proteínas danificadas por estresse oxidativo.

Figura 41: Representação da formação de espécies reativas de oxigênio

Legenda: Formação mitocondrial de EROs e defesas. Em vermelho, as EROs são destacadas. Setas vermelhas: Via de formação de EROs. Setas verdes: Defesas mitocondriais e regeneração da glutationa. Setas pretas: Regeneração do NADPH. O_2^-: Íon superóxido; H_2O_2: Peróxido de Hidrogênio; GOX: Glutationa Oxidada; GRED: Glutationa Reduzida; NADP: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 745

Em uma situação de hipóxia, ou seja, quando a quantidade de oxigênio disponível é insuficiente para manter os mecanismos citados acima, certos problemas devem ser solucionados: primeiramente, ocorrerá um grande desbalanceamento eletrônico na cadeia transportadora, levando a um acúmulo de elétrons que **aumentará a produção de EROs**, podendo gerar danos. Além disso, na ausência de O_2 e consequente perda da capacidade de transportar elétrons pelos complexos enzimáticos, a quantidade de íons hidrogênio transportadas para o espaço intermembrana diminui, o que pode **eliminar o gradiente de concentração desse íon**. Nessas circunstâncias, a enzima ATP-sintase pode passar a funcionar ao contrário: bombeando prótons às custas de ATP, o que seria, logicamente, desastroso, já que a síntese de ATP já foi bem prejudicada. Em situações de hipóxia, as seguintes adaptações são realizadas, a fim de se contornar essas dificuldades:

- Primeiramente, uma **proteína inibitória** (IF_1) age **bloqueando a enzima ATP--sintase em condições de hipóxia**, pelo seguinte mecanismo: quando a célula está em hipóxia, o metabolismo é desviado para vias anaeróbias, como a síntese de ácido láctico, **reduzindo o pH celular**. Quando o pH diminui, a proteína IF_1 torna-se ativa, formando um dímero entre duas enzimas ATP-sintase e bloqueando a atividade de ambas. Em uma eventual resolução do quadro, o pH retorna a valores normais, o dímero é rompido, e a atividade enzimática restabelecida.
- Além disso, em hipóxia, a transcrição da proteína **HIF-1** (Fator Induzível por Hipóxia 1) aumenta. A HIF-1:
    - **Aumenta** a **captação de glicose**, **atividade das enzimas glicolíticas** e a **fermentação láctica**, promovendo a síntese de ATP por vias alternativas**.**
    - **Aumenta** a atividade da PDH-cinase, que, como visto acima, **fosforila** a piruvato-desidrogenase, **inativando-a** e **reduzindo a síntese de Acetil-CoA** e, consequentemente, **a atividade do ciclo de Krebs.** Essa redução promove ainda a **redução na síntese de NADH e $FADH_2$, reduzindo a síntese de ERO**s e atividade da cadeia transportadora de elétrons.
    - **Provoca** a **troca** de uma das subunidades do **complexo IV** da cadeia transportadora (COX4-1 para COX4-2). A subunidade COX4-2 é mais adaptada a situações de hipóxia.

Figura 42: Adaptações celulares à hipóxia

Legenda: Adaptações celulares à hipóxia. O transporte de glicose é aprimorado pela maior expressão de transportadores dessa molécula.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 761

CATABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

Introdução

Os lipídios são importantes moléculas para o correto funcionamento do corpo humano, principalmente no armazenamento e fornecimento de energia. A maioria dos lipídios utilizados para o armazenamento e metabolismo energético são **triacilglicerídeos**, que são moléculas compostas por uma molécula de glicerol com três ácidos graxos ligados. Os triglicerídeos são moléculas muito eficientes no armazenamento energético, já que, ao contrário dos carboidratos e proteínas, são substâncias hidrofóbicas. A hidrofobicidade dos lipídios permite que poucas moléculas de água se juntem à eles, tornando-os compactos e enxutos, se comparados com moléculas como glicogênio e proteínas. Entretanto, tal propriedade não se apresenta sem desvantagens. Como são substâncias apolares, os lipídios necessitam de mecanismos únicos para sua digestão, absorção, transporte e metabolização, que requerem tempo maior que dos carboidratos. No entanto, o metabolismo de lipídios produz muito mais energia do que de um carboidrato com peso molecular semelhante, por motivos que serão vistos adiante (além da maior eficiência energética por massa). O metabolismo lipídico é essencial, já que cerca de 80% da energia utilizada pelo coração e fígado é advinda dos lipídios.

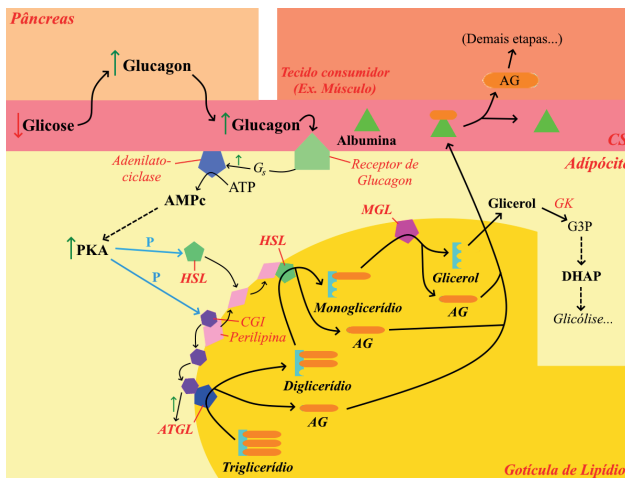
Após a ingestão de lipídios, os mesmos devem ser digeridos, absorvidos pelas células do intestino (processo mais detalhado durante o estudo do sistema digestório) e inseridos na corrente sanguínea ou linfática. Os lipídios que não forem imediatamente utilizados são estocados no **tecido adiposo**, na forma de **gotículas de triacilglicerídeos**. Quando houver demanda energética (situação indicada pelo hormônio *glucagon*), esses triglicerídeos são convertidos em ácidos graxos no próprio adipócito e enviados pela corrente sanguínea, onde são transportados por proteínas até o tecido-alvo, enviados à mitocôndria e submetidos ao processo de β-oxidação (na maioria das vezes, já que existem também os processos da ω-oxidação, se houver problemas na beta e α-oxidação), onde, resumidamente, a molécula do ácido graxo é dividida em várias moléculas de Acetil-CoA, que é enviado ao ciclo de Krebs para ser convertido em ATP. Esses processos serão, agora, analisados com maior esmero.

Mobilização dos Triacilglicerídeos

Após os processos digestivos e absortivos dos lipídios, a maioria deles é estocada nos adipócitos na forma de **triglicerídeos**, como exposto acima (os adipócitos também estocam outras classes de lipídios, em menor concentração). No interior do adipócito, os lipídeos são estocados em **gotículas** revestidas por **perilipinas**, que são proteínas que evitam a liberação dos lipídios até que as circunstâncias metabólicas os demandarem. A liberação dos lipídios dos adipócitos é realizada da seguinte forma:

1. Em situações onde há **queda nos níveis séricos de glicose,** como em situações de jejum ou de uso intenso de energia, o pâncreas passa a sintetizar o hormônio **glucagon**, que é enviado à corrente sanguínea. O hormônio **adrenalina**, liberado em situações de grande demanda metabólica, apresenta efeitos semelhantes aos do glucagon no metabolismo lipídico.
2. O glucagon liberado viaja pela corrente sanguínea, até chegar em algum tecido adiposo. Os adipócitos possuem **receptores para o glucagon** (baseados em proteína G), que, ao serem ativados, liberam uma de suas subunidades, que, por sua vez, ativam a enzima ***adenilato-ciclase***, que passa a produzir **AMP cíclico** (AMPc) a partir de ATP.
3. O AMPc ativa uma **cascata de biossinalização** que culmina na **ativação da proteína quinase A** (PKA). A PKA, então, **fosforila** a enzima ***lipase sensível a hormônio*** (HSL) e as **perilipinas** que estão revestindo a gotícula de gordura.
4. As perilipinas, ao serem fosforiladas, liberam a **proteína CGI**. A proteína CGI, então, se associa à enzima ***triacilglicerol-lipase*** (ATGL), **ativando-a**. A ATGL, então, começa a converter **triglicerídeos** em **diglicerídeos** e ácidos graxos.
5. As porções das perilipinas restantes, então, se **associam à lipase sensível a hormônio fosforilada**, permitindo o acesso aos lipídios por essa enzima citoplasmática. A HSL passa a converter **diglicerídeos** em **monoglicerídeos** e ácidos graxos.

6. Por fim, a enzima ***monoacilglicerol lipase*** (MGL) converte os **monoglicerídeos** restantes em **glicerol** e **ácidos graxos**.
7. Os **ácidos graxos** resultantes da ação da ATGL, HSL e MGL são enviados ao citoplasma do adipócito e, posteriormente, à corrente sanguínea. Entretanto, como são moléculas apolares, devem ser carreados pela **albumina sérica**, proteína circulante na corrente sanguínea.
8. O glicerol resultante da quebra dos monoglicerídeos é convertido em **glicerol-3-fosfato** pela **glicerol-quinase**, e, posteriormente, a **di-hidroxiacetona-fosfato**. Essa substância é um dos intermediários da glicólise, sendo inserida nessa cadeia de reações químicas.

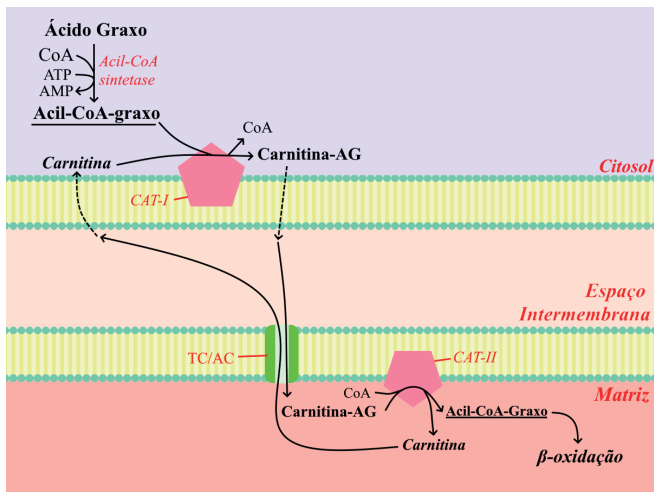
Figura 43: Esquema da mobilização de triglicerídeos

Legenda: Mobilização de triglicerídeos no tecido adiposo e transporte de ácidos graxos para os tecidos. CS: Corrente Sanguínea; G_s: Subunidade da proteína G; AMPc: AMP cíclico; PKA: Proteína Quinase A; P: Fosforila; ATGL: Triacilglicerol-lipase; HSL: Lipase Sensível a Hormônio; MGL: Monoacilglicerol-lipase; AG: Ácido Graxo; GK: Glicerol-quinase; G3P: Glicerol-3-fosfato; DHAP: Di-hidroxiacetona-fosfato. Setas tracejadas indicam processos indiretos; Setas verdes próximas de setas pretas indicam ativação.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 670

Transporte dos Ácidos Graxos

Assim que os ácidos graxos na corrente sanguínea encontram algum tecido que necessite de energia (músculos e fígado, por exemplo), os ácidos graxos são transportados para o interior da célula (por meio de transportadores específicos ou por difusão, a depender do tamanho da molécula). A oxidação de ácidos graxos ocorre apenas no interior (matriz) da mitocôndria, e pequenos ácidos graxos conseguem atravessar livremente as duas membranas mitocondriais. Entretanto, a maioria dos ácidos graxos não consegue atravessar as membranas mitocondriais. Para tal, necessitam utilizar de um mecanismo de transporte denominado **ciclo da carnitina:**

1. Após a entrada de ácidos graxos na célula, as enzimas ***acil-CoA-sintetases*** (uma família de isoenzimas específicas para tamanhos diferentes de cadeias de ácidos graxos) transformam-os em **acil-CoA-graxos**. Durante essa reação, há consumo de ATP, que é convertido a AMP.
2. Os acil-CoA-graxos são ligados à **carnitina** pela enzima ***carnitina-aciltransferase I***, formando um complexo acil-carnitina que atravessa a membrana externa da mitocôndria.
3. Então, o complexo atravessa a membrana mitocondrial interna por meio de um **transportador** de membrana (transportador acil-carnitina/carnitina).
4. Na matriz mitocondrial, o complexo acil-carnitina sofre ação da enzima ***carnitina-aciltransferase II***, transferindo o ácido graxo para a coenzima A, formando **acil-CoA-graxos** e carnitina livre.
5. A carnitina retorna ao espaço intermembrana pelo mesmo transportador citado acima, estando novamente disponível para receber outra molécula de ácido graxo.

Figura 44: Representação do ciclo da Carnitina

Legenda: Ciclo da Carnitina. Repare que os efeitos finais do ciclo são o consumo de ATP e o transporte de acil-CoA-graxo do citosol para o interior da mitocôndria. CAT-I: Carnitina-aciltransferase I; CAT-II: Carnitina-aciltransferase II; TC/AC: Transportador Carnitina/Acil-carnitina; Carnitina-AG: Ácido Graxo ligado à carnitina (Acil-carnitina).

Fonte: Elaboração própria

A análise do ciclo da carnitina é importante pois esse é o **passo limitante do catabolismo de ácidos graxos**. Além disso, é importante para a **regulação** desse processo. Tão logo o acil-CoA chegue à matriz mitocondrial, o processo da β-oxidação tem início.

β-oxidação

A β-oxidação é um processo de quebra da longa cadeia dos acil-CoA-graxos em diversas moléculas de **acetil-CoA**, $FADH_2$ e NADH. Em caso de ácidos graxos de cadeia **saturada** (sem duplas-ligações) com número **par** de átomos de carbono, consiste na repetição de quatro etapas, todas ocorrendo na matriz mitocondrial:

1. O **acil-CoA graxo** sofre ação da família de enzimas ***acil-CoA-desidrogenases***, que atacam a molécula na extremidade que contém a coenzima A, formando um ***trans-*Δ^2-Enoil-CoA** e uma molécula de **$FADH_2$**.
2. O ***trans-*Δ^2-Enoil-CoA** é hidratado pela enzima ***enoil-CoA-hidratase***, formando um **L-β-Hidroxiacil-CoA.**
3. O **L-β-Hidroxiacil-CoA** sofre ação da enzima β-***Hidroxiacil-CoA-desidrogenase***, formando um β-**Cetoacil-CoA** e uma molécula de **NADH**.
4. Por fim, o β-**Cetoacil-CoA** sofre ação da enzima **tiolase**, que "corta" a cadeia do ácido graxo dois carbonos depois da Coenzima A e insere uma nova molécula dessa coenzima na extremidade formada, resultando em **Acetil-CoA** e um **acil-CoA graxo** com dois carbonos a menos.

Os quatro passos citados acima vão se repetindo até que toda a molécula do ácido graxo seja oxidada. O resultado é um número variável de Acetil-CoA, $FADH_2$ e NADH, a depender do tamanho da cadeia do ácido graxo. As moléculas de Acetil-CoA produzidas são enviadas ao **ciclo de Krebs**, enquanto as de $FADH_2$ e NADH são enviadas diretamente à cadeia transportadora de elétrons. O resultado é uma produção expressiva de ATP, especialmente quando comparado à produção por uma molécula de glicose, por exemplo. Abaixo, é demonstrada a quantidade de ATP produzido pela oxidação completa do Palmitato, um dos ácidos graxos mais comumente ingeridos, com 16 moléculas de carbono:

Palmitoil-CoA + 7 CoA + 7 FAD + 7 NAD^+ + 7 H_2O **8 Acetil-CoA** + **7 NADH** + **7 $FADH_2$** + 7 H^+

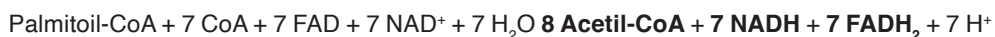
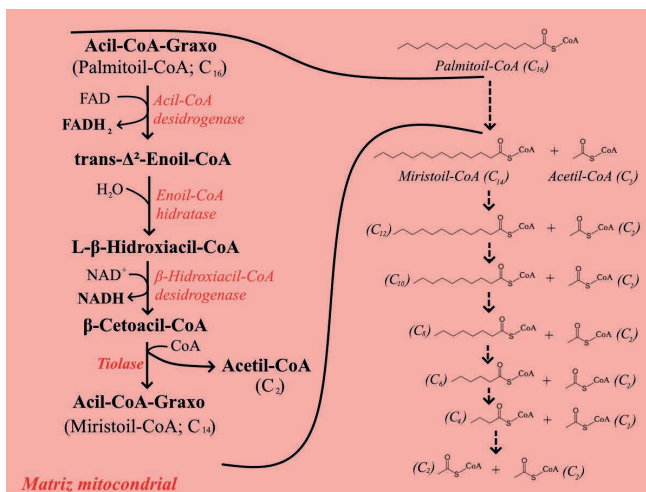



Figura 45: Representação da β-oxidação

Legenda: β-oxidação mitocondrial do Palmitato. O processo mostrado acima é válido para os ácidos graxos pares, saturados e não-ramificados.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 673

Tabela 4: Produção de energia pela oxidação total do Palmitato

Substância produzida	**Produção de ATP após oxidação total**
7 NADH, 7 $FADH_2$	28 ATP
8 Acetil-CoA	80 ATP
TOTAL	**108 ATP**

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 676

Logo, enquanto uma molécula de glicose produz de 30-32 ATP após o metabolismo completo, apenas uma molécula de palmitato produz o equivalente a 108 ATP. Isso demonstra a incrível eficiência energética dos ácidos graxos e do armazenamento lipídico de energia. Entretanto, vale ressaltar, o catabolismo lipídico é mais lento e depende de mais mecanismos metabólicos.

Casos Especiais

O processo citado acima funciona apenas para ácidos graxos pares e saturados. Porém, a ingestão de lipídios não é restrita a apenas essas classes. No caso de ácidos graxos ímpares, insaturados, ou ramificados, mecanismos especiais são utilizados:

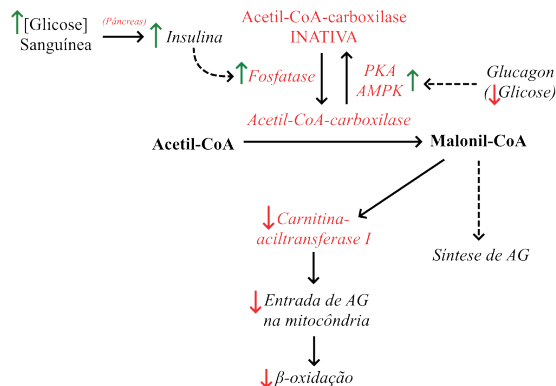
- **AG insaturados**: Durante o processo da β-oxidação, uma insaturação é criada na cadeia do acil-CoA-graxo. Entretanto, essa insaturação apresenta-se na configuração *trans*, ao passo que, na maioria dos AG insaturados consumidos pelo ser humano, as insaturações se apresentam na configuração *cis*. Logo, para que a oxidação possa ocorrer, a insaturação *cis* deve ser transformada em *trans*. Em ácidos graxos com uma insaturação (monoinsaturados), esse processo é relativamente simples: A β-oxidação segue normalmente até que se chegue ao local da insaturação. A enzima Δ^3***, Δ²-enoil-CoA-isomerase***, então, converte a insaturação *cis* em *trans*. A substância resultante pode, então, sofrer ação da Enoil-CoA-hidratase (a enzima da β-oxidação que requer uma insaturação *trans*) e seguir sendo oxidada. Os ácidos graxos com várias insaturações (poli-insaturados), por sua vez, demandam processos um pouco mais complexos, mas a lógica química é a mesma (conversão da insaturação *cis* em *trans*)
- **AG ímpares:** Quanto aos ácidos graxos de número ímpar, o início da oxidação é o mesmo em relação aos pares. Entretanto, no final das reações da β-oxidação, o produto restante é uma substância com três moléculas de carbono, o **propionil-CoA**. Esse produto é submetido à ***propionil-CoA-carboxilase***, com auxílio da **biotina** (vitamina B_7), formando **D-metilmalonil-CoA**, que, por sua vez, sofre ação da ***metilmalonil-CoA-epimerase***, resultando em **L-metilmalonil-CoA**, que, por fim, sofre ação da ***metilmalonil-CoA-mutase*** (que utiliza a **vitamina B_{12}** como coenzima), formando **Succinil-CoA**, um intermediário do **ciclo de Krebs**, sendo inserido nesse ciclo. Perceba a necessidade de vitaminas para o correto funcionamento do catabolismo desses ácidos graxos.
- **AG ramificados:** Ramificações em certos pontos da cadeia dos ácidos graxos tornam a β-oxidação impossível. Logo, esses ácidos são enviados aos **peroxissomos**, onde passam por uma série de reações catalisadas por diversas enzimas, o processo de **α-oxidação**. O AG resultante desse processo contém uma ramificação em outro local da cadeia, podendo passar pelo processo de β-oxidação, que, nesse caso, resulta na produção de **propinoil-CoA**, que passa pelos processos citados acima. Defeitos em uma das enzimas da **α-oxidação** são responsáveis pela **doença de Refsum**, causada pelo acúmulo de ácidos graxos ramificados na corrente sanguínea.

Mecanismos de Regulação

O catabolismo dos ácidos graxos deve ser estritamente regulado, a fim de garantir que esse processo ocorra apenas quando houver demanda de energia, já que há o consumo de substâncias de armazenamento energético (triglicerídeos) evitando, assim, falta de energia ou excesso de consumo de lipídios. São diversos os mecanismos de regulação da β-oxidação, sendo os principais:

- **Secreção de glucagon**: A mobilização dos triglicerídeos só tem início quando o glucagon (ou adrenalina) interage com seu receptor no adipócito. Logo, esse processo só ocorre em quantidades expressivas em **condições de alta demanda energética ou baixo nível sérico de glicose**, que estimulam a liberação desses hormônios.

- **Regulação pela Malonil-CoA**: Em situações de plenitude energética, com altas quantidades de glicose no sangue, o hormônio **insulina** é liberado. Esse hormônio ativa mecanismos de biossinalização que culminam na ativação da enzima ***fosfatase***, que, por sua vez, **desfosforila** a enzima ***acetil-CoA-carboxilase***, **ativando-a**. Essa enzima passa a converter **acetil-CoA** em **malonil-CoA**. Esse processo é o início da **síntese dos ácidos graxos** (será analisada mais adiante) e, para evitar que os ácidos graxos sejam produzidos e degradados simultaneamente, a malonil-CoA **inibe** a enzima **Carnitina-aciltransferase I.** Dessa forma, os ácidos graxos não são associados à carnitina e **não conseguem entrar nas mitocôndrias**, o que **reduz o ritmo da** β-oxidação. Esse mecanismo é um dos mais importantes para a regulação do catabolismo lipídico. Se os níveis séricos de glicose baixarem, o **glucagon** promove vias que ativam as enzimas ***proteína quinase A (PKA)*** e ***proteína quinase dependente de AMPc (AMPK)***, que, por sua vez, **fosforilam** a acetil-CoA-carboxilase, **inativando-a** e permitindo que os ácidos graxos voltem a entrar na mitocôndria para a produção de energia.

Figura 46: Esquema da regulação do catabolismo de lipídios

Legenda: Regulação do catabolismo de lipídios pela Malonil-CoA. PKA: Proteína Quinase A; AMPK: Proteína Quinase Dependente de AMP cíclico; AG: Ácidos Graxos.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 679

- **Regulação alostérica**: Altas concentrações de ATP, NADH e Acetil-CoA **inibem** de forma alostérica algumas enzimas da β-oxidação, enquanto que altas concentrações de NAD^+ e ADP **aumentam** a atividade das mesmas, a fim de manter o equilíbrio energético.

- **Transcrição proteica:** Por fim, longos períodos de concentrações altas ou baixas de glucagon podem aumentar ou reduzir a síntese das proteínas que formam as enzimas responsáveis pelo catabolismo lipídico. Esse mecanismo é lento, mas gera efeitos fortes e duradouros sobre os processos descritos acima.

CORPOS CETÔNICOS

Introdução

Apesar de todas as células humanas possuírem o mesmo material genético, a expressão de certas proteínas (incluindo enzimas) varia radicalmente de um tecido para outro. Alguns tecidos corporais não possuem enzimas ou condições metabólicas para realizar certos processos, como a β-oxidação. Isso faz com que esses tecidos (principalmente o **tecido nervoso**) dependem quase que exclusivamente da **glicólise** (e processos subsequentes do catabolismo glicídico) para obtenção de energia. Em casos de jejum prolongado ou déficit de glicose corporal, todavia, esses tecidos podem se adaptar a utilizar uma outra classe de substâncias para suas demandas metabólicas, os **corpos cetônicos**.

Os **corpos cetônicos (*acetona, acetoacetato*** e D-β-***hidroxibutirato)*** são substâncias fabricadas no **fígado** a partir de **Acetil-CoA** e **exportadas** para outros tecidos, onde podem ser transformadas novamente em acetil-CoA e convertidas em energia. Em pessoas saudáveis, quantidades relativamente baixas de corpos cetônicos são produzidas, mas, em pessoas diabéticas ou desnutridas, essa quantidade pode se tornar tão alta a ponto de causarem **cetoacidose**, uma condição que pode levar à morte.

Síntese de Corpos Cetônicos

Apesar de sempre existir certo nível basal de síntese de corpos cetônicos, esse nível é elevado quando os níveis séricos de glicose estão baixos ou quando a mesma não consegue adentrar nas células (como no diabetes). Essa elevação ocorre pelo seguinte mecanismo:

1. Quando os níveis de glicose estão baixos, as células hepáticas realizam o processo da **gliconeogênese**, convertendo diversos substratos em glicose (para suprir os tecidos que dela necessitam). Um dos substratos utilizados é o **oxaloacetato**, um intermediário do Ciclo de Krebs que é condensado no início do ciclo com Acetil-CoA. Como o oxaloacetato está sendo consumido, essa condensação é menos realizada, levando a um **acúmulo de Acetil-CoA** no interior do hepatócito. Isso é um problema, pois, além do ritmo do ciclo de Krebs ser reduzido (reduzindo também a síntese de ATP), muita Coenzima A fica presa no acetil-CoA, **reduzindo o ritmo da β-oxidação** (que requer CoA). Se nada for feito, o hepatócito ficaria com déficit energético.

2. Em caso de excesso de acetil-CoA, o fígado utiliza da enzima ***tiolase*** (a mesma da última etapa da β-oxidação, funcionando ao contrário) para condensar **duas moléculas de acetil-CoA** em **Acetoacetil-CoA**. Uma molécula de **CoA** é liberada nesse processo.

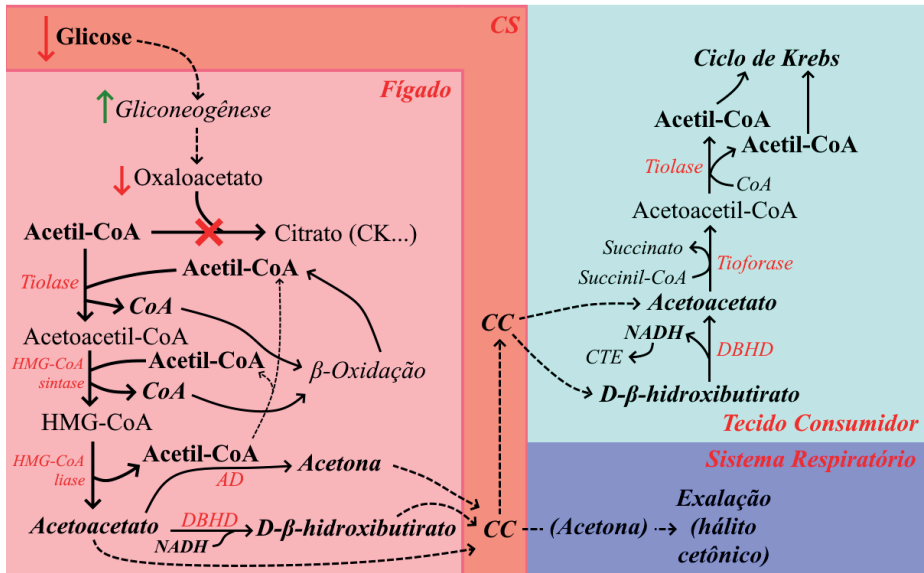
3. O Acetoacetil-CoA sofre ação da enzima ***HMG-CoA-sintase***, que adiciona mais um acetil-CoA à sua estrutura, formando **HMG-CoA** e liberando mais uma **CoA**.

4. O HMG-CoA sofre ação da ***HMG-CoA-liase***, formando **Acetoacetato** e liberando um **acetil-CoA** (que pode retornar ao passo 2).
5. O acetoacetato já é um corpo cetônico e pode ser exportado do fígado dessa maneira. Pode ainda sofrer ação da ***acetoacetato-descarboxilase,*** produzindo **acetona**, ou da ***D-β-hidroxibutirato-desidrogenase***, formando **D-β-hidroxibutirato**, com o gasto de NADH. O acetoacetato, acetona e D-β-hidroxibutirato são exportados para outros tecidos, e a CoA liberada pode auxiliar na **β-oxidação**, garantindo suprimento energético para o fígado.

Consumo de Corpos Cetônicos

Após a síntese no fígado, os corpos cetônicos são dissolvidos no sangue e distribuídos pelo corpo. A **acetona** é muito volátil, e é rapidamente exalada na expiração, criando um odor característico muito utilizado para o diagnóstico de diabetes ou jejum prolongado (hálito cetônico). O D-β-hidroxibutirato e acetoacetato são, todavia, absorvidos por tecidos que necessitam de energia e os aceitem (principalmente os tecidos nervoso, muscular, cardíaco e renal). A obtenção de energia através dos corpos cetônicos ocorre pelo seguinte processo:

1. O **D-β-hidroxibutirato** sofre ação da enzima ***D-β-hidroxibutirato-desidrogenase***, convertendo-o em **acetoacetato** e liberando NADH.
2. O **acetoacetato** proveniente da corrente sanguínea ou da reação acima sofre ação da enzima ***tioforase***, que utiliza do Succinil-CoA (do ciclo de Krebs) para criar **acetoacetil-CoA**. As células hepáticas **não possuem essa enzima**, logo, não são capazes de degenerar corpos cetônicos, apenas sintetizá-los.
3. Como na β-oxidação, o **acetoacetil-CoA** sofre ação da ***tiolase***, que, com o gasto de uma CoA, cria **duas moléculas de acetil-CoA**.
4. O **acetil-CoA** obtido pode ser enviado ao **ciclo de Krebs**, uma vez que os tecidos extra-hepáticos não realizam gliconeogênese, não consumindo oxaloacetato de forma exagerada. Além disso, o NADH obtido pode também ser enviado à cadeia transportadora de elétrons, a fim de obter ATP.

Figura 47: Metabolismo dos Corpos Cetônicos

Legenda: **Metabolismo dos corpos cetônicos.** Em casos de hipoglicemia ou intolerância à insulina, a gliconeogênese é estimulada, consumindo o oxaloacetato celular e inviabilizando sua condensação com o acetil-CoA (X vermelho). Isso estimula as reações demonstradas na figura. CS: Corrente Sanguínea; CK: Ciclo de Krebs; AD: Acetoacetato-descarboxilase; DBHD:D-β-hidroxibutirato-desidrogenase; CC: Corpos Cetônicos; CTE: Cadeia Transportadora de Elétrons.

Fonte: Elaboração Própria.

Níveis muito elevados de corpos cetônicos no sangue (como em diabetes grave ou jejum muito extenso) criam um quadro denominado **cetoacidose**, pois os corpos cetônicos são ácidos, sendo capazes de baixar o pH sanguíneo a níveis muito perigosos, levando à comas ou até mesmo à morte.

COLESTEROL

Introdução

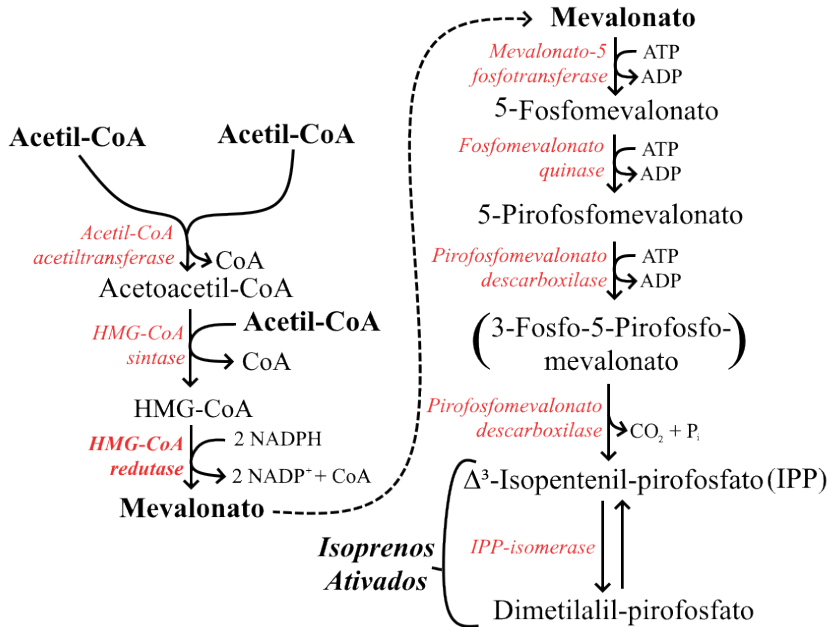
O **colesterol** é, de longe, o lipídio mais famoso dentre a população em geral. Essa substância é frequentemente associada a questões negativas, como má higiene alimentar, sedentarismo, obesidade, doenças cardiovasculares e morte precoce. Entretanto, o colesterol é, em quantidades aceitáveis, uma substância **essencial** para o funcionamento do corpo, sendo importante para a **maleabilidade da membrana celular**, **síntese de hormônios esteróides e formação dos ácidos biliares**, dentre outras funções. O colesterol é tão importante que **todas as células humanas são capazes de sintetizá-lo**, e o fazem com alta frequência. Logo, a ingestão de colesterol não é necessária, e seu excesso, bem como descontroles em sua produção, podem ocasionar diversos transtornos corporais, principalmente no sistema cardiovascular.

Esse capítulo analisa, ainda, a importância e funcionamento das **lipoproteínas**, que são complexos lipoproteicos formados em diversos órgãos com o intuito de **transportar** lipídios de uma região para outra. As principais lipoproteínas são: **Quilomícrons, VLDL, LDL e HDL.** Muitos indivíduos consideram VLDL e LDL como "colesterol ruim" e HDL como "colesterol bom". Como será visto adiante, essa comparação é incorreta, já que só existe um "colesterol" e essas substâncias são **lipoproteínas** que apresentam diversas funções corporais, muitas vezes necessárias para a homeostasia.

Síntese de colesterol

Como dito anteriormente, o colesterol pode ser sintetizado em todas as células humanas. Essa síntese apresenta um único precursor: **acetil-CoA** (com gasto de ATP e outras moléculas auxiliares). O processo de transformação de acetil-CoA em colesterol é relativamente complexo, envolvendo diversas etapas:

1. Duas moléculas de **acetil-CoA** são condensadas pela enzima ***acetil-CoA acetiltransferase***, formando o já conhecido **Acetoacetil-CoA**. (Liberando 1 CoA)
2. O **acetoacetil-CoA** sofre ação da enzima ***HMG-CoA-sintase***, recebendo outro **acetil-CoA** e formando o também conhecido **HMG-CoA.** (Liberando 1 CoA)
3. **(Principal etapa regulada)** O **HMG-CoA** sofre ação da enzima ***HMG-CoA redutase***, que utiliza de 2 NADPH para reduzir o HMG-CoA e formar **Mevalonato.** (Liberando 1 CoA)
4. O **Mevalonato** é, então, **fosforilado 3 vezes seguidas** (gasto de 3 ATP), pelas enzimas ***Mevalonato-5-fosfotransferase*** (formando 5-Fosfomevalonato)***,*** ***Fosfomevalonato-quinase*** (formando 5-Pirofosfomevalonato) ***e*** ***Pirofosfomevalonato-descarboxilase***. Forma-se, ao final, **3-Fosfo-5-pirofosfomevalonato.**
5. O **3-Fosfo-5-pirofosfomevalonato** é um produto intermediário, que dura pouco tempo até sofrer novamente ação da ***Pirofosfomevalonato-descarboxilase***. O resultado é **Δ^3-Isopentenil-pirofosfato (IPP).** O IPP é um isômero do **Dimetilalil-pirofosfato,** e a enzima **IPP-isomerase** mantém essas duas substâncias (**Isoprenos ativados**) em equilíbrio.

Figura 48: Síntese dos Isoprenos Ativados

Legenda: **Síntese dos Isoprenos Ativados, precursores do colesterol.** A enzima destacada (HMG-CoA redutase) é a principal enzima regulada do processo. (X): Molécula temporária.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 861

O que se segue são diversas reações de **condensação**, onde as substâncias acima são unidas de diversas formas. Usam-se os termos "cabeça" e "cauda", para se referir, respectivamente, aos grupos fosfato (cabeça) e cadeia carbônica (cauda).

1. O **IPP** e o **Dimetilalil-pirofosfato** são condensados (cabeça de um com cauda do outro) pela ***Preniltransferase***, formando **Geranil-pirofosfato.**

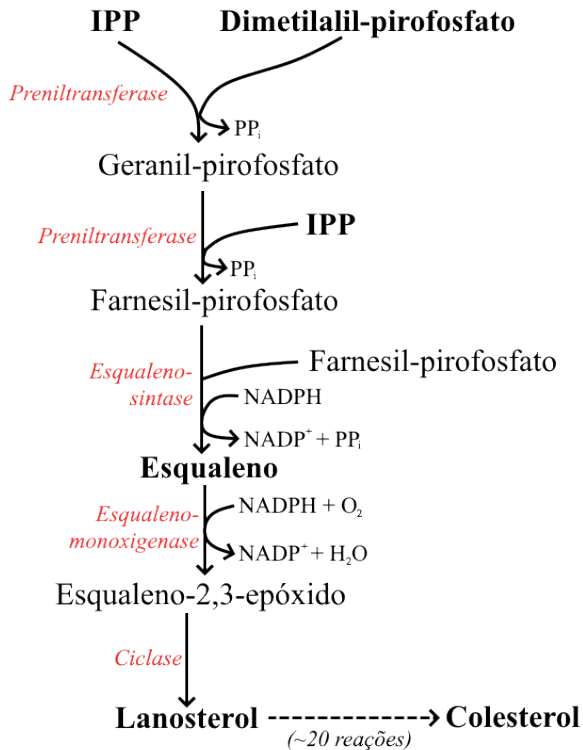
2. Outro **IPP** é condensado (cabeça com cauda) ao **Geranil-pirofosfato**, também pela ***Preniltransferase,*** formando **Farnesil-pirofosfato.**

3. Duas moléculas de **Farnesil-pirofosfato** são, então, condensadas (cabeça com cabeça) pela enzima ***Esqualeno-sintase***, às custas de NADPH. O resultado é uma estrutura puramente carbônica (mas não cíclica), o **esqualeno**.

4. O **esqualeno,** então, é convertido a **esqualeno-2,3-epóxido** pela ***esqualeno-monoxigenase***, com gasto de NADPH e O_2.

5. O **esqualeno-2,3-epóxido** sofre ação da enzima ***Ciclase***, formando o núcleo de 4 ciclos que caracteriza os esteróides (como o colesterol). O resultado é o **Lanosterol**.

6. O **Lanosterol** passa ainda por aproximadamente 20 reações químicas, que migram ou retiram alguns grupos metil da cadeia. Finalmente, é formado o **Colesterol**.

Figura 49: Síntese de Colesterol

Legenda: Síntese de Colesterol. PP_i: Pirofosfato inorgânico; IPP: Δ^3-Isopentenil-pirofosfato.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 863

Para que a síntese de uma molécula de colesterol ocorra, são necessárias 18 moléculas de acetil-CoA (formam 6 moléculas de mevalonato, 6 isoprenos e 2 farnesil) e 18 ATP (além de NADPH). Logo, trata-se de um processo relativamente dispendioso, que deve ser meticulosamente regulado.

Destinos do Colesterol

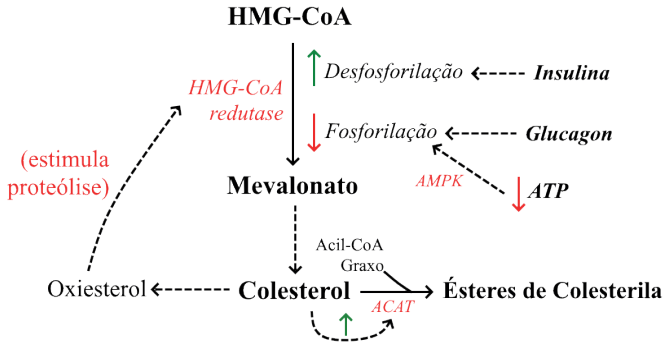
Apesar de todas as células humanas serem capazes de sintetizar colesterol, a maioria da síntese corporal do mesmo ocorre no **fígado**. O colesterol sintetizado nas outras células é principalmente utilizado para a composição da membrana plasmática, já que adiciona **maleabilidade à mesma**, já que, se ela for muito rígida, romperia com facilidade. Pouca parte do colesterol hepático é incorporado à membrana plasmática. A maioria é exportada ou metabolizada, com três destinos principais:

1. Formação de **oxiesteróis**, que são moléculas semelhantes ao colesterol, sendo uma das responsáveis pela regulação da síntese hepática do mesmo.
2. Formação de **ácidos biliares**, que são enviados ao intestino delgado para participarem da emulsificação e digestão de lipídios, sendo essenciais para esse processo.
3. Formação de ésteres de **colesterila** pela enzima ***Acil-CoA-colesterol aciltransferase (ACAT)***, que são junções de colesterol com um ácido graxo. Os ésteres de colesterila são as principais formas de exportação de colesterol do fígado para o corpo (processo descrito mais adiante), além de serem a principal forma de armazenamento hepático desse lipídio.
4. Síntese de **hormônios esteróides**: No fígado, ou em outros tecidos, o colesterol é substrato para a síntese de diversos hormônios, como os hormônios sexuais, corticosteróides e vitamina D.

Regulação da Síntese de Colesterol

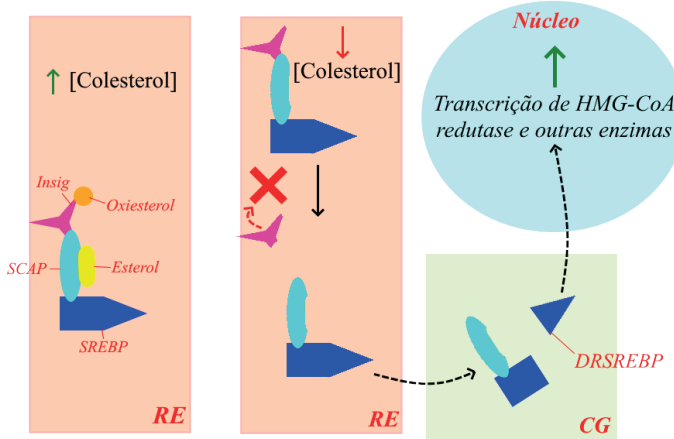
Como dito anteriormente, a síntese de colesterol consome recursos essenciais, e seu excesso pode ser prejudicial à saúde humana. Dessa forma, a regulação de sua síntese, como a de todo processo metabólico, é essencial. Essa regulação ocorre de duas formas principais:

- **Regulação da enzima HMG-CoA redutase:** Essa enzima é responsável por converter o HMG-CoA em **mevalonato**, no início da formação do colesterol. A HMG-CoA redutase é regulada através de sua fosforilação (*inativando-a*) ou desfosforilação (*ativando-a*). O principal fator da **desfosforilação (ativação)** da enzima é o hormônio **insulina** (já que esse hormônio representa plenitude energética). Os principais fatores que promovem a **fosforilação (inativação)** desta enzima são a **redução da concentração de ATP** intracelular e o hormônio **glucagon** (representando déficit energético). Os oxiesteróis (formados a partir do colesterol, representando altos níveis do mesmo) provocam o aumento da **proteólise** da HMG-CoA redutase, reduzindo sua atividade. O excesso de colesterol ainda estimula a enzima ***ACAT***, aumentando a síntese de ésteres de colesterila, que podem ser exportados ou armazenados no fígado.

Figura 50: Regulação covalente e alostérica da síntese de colesterol

Legenda: **Regulação covalente e alostérica da síntese de colesterol.** Setas tracejadas indicam processos indiretos. AMPK: Proteína Quinase Dependente de AMP; ACAT: Acil-CoA-colesterol aciltransferase.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 870

- **Regulação da transcrição das proteínas que formam as enzimas da síntese de colesterol:** A quantidade de enzimas HMG-CoA redutase disponíveis para a síntese de Mevalonato aumenta ou diminui conforme a quantidade de colesterol no interior da célula. Essa regulação ocorre graças ao seguinte mecanismo: No **retículo endoplasmático** da célula, existem três importantes proteínas regulatórias: **SREBP** *(proteínas de ligação aos elementos reguladores de esterol)*, **SCAP** *(proteína ativadora da clivagem da SREBP)* e **Insig** *(proteína de gene induzida por insulina).* Em condições onde **a concentração de colesterol e outros esteróis está alta**, essas substâncias se ligam ao SCAP e Insig, fazendo com que essas moléculas **segurem o SREBP no RE.** Se a concentração dessas substâncias baixar, elas deixam de se ligar a essas proteínas. Isso faz com que a Insig se solte do complexo SCAP-SREBP e seja degradada. O complexo SCAP-SREBP é enviado ao **Complexo de Golgi**, onde sofre ação enzimática, liberando uma **porção regulatória da SREBP.** Essa porção vai até o núcleo, onde **aumenta a transcrição das enzimas responsáveis pela síntese e captação de colesterol e ácidos graxos.** Outros sistemas de regulação da síntese de colesterol, como o **receptor hepático X,** também existem.

Figura 51: Regulação da síntese das enzimas da síntese de colesterol

Legenda: Regulação da síntese das enzimas da síntese de colesterol. RE: Retículo Endoplasmático; CG: Complexo de Golgi. DRSREBP: Domínio regulatório da SREBP (ver texto acima).

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 870

LIPOPROTEÍNAS

INTRODUÇÃO

O corpo humano é um grande consumidor e produtor de moléculas **lipídicas**. Logo, é necessário que essas substâncias sejam transportadas de regiões que as produzem e absorvem (como o fígado e intestino) para regiões que as armazenam ou utilizam (como músculos e o tecido adiposo). Entretanto, esse processo não é tão simples, já que são substâncias **apolares** e o sangue é um meio com solvente **polar** (água). Logo, a grande maioria dos lipídios (triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios) são transportados associados a **apolipoproteínas**, uma classe de proteínas carreadoras, formando as **lipoproteínas**. Como foi visto anteriormente, os ácidos graxos livres são carreados pela **albumina sérica**, não necessitando de serem associados a lipoproteínas.

Existem quatro principais tipos de lipoproteínas, divididos segundo a sua **densidade** (como lipídios são menos densos que proteínas e água, quanto **menor** a densidade da lipoproteína, **maior** seu conteúdo lipídico, e vice-versa): **Quilomícrons** (menor densidade de todas), **Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa** (*Very Low Density Lipoprotein* - ***VLDL)*** **Lipoproteínas de Baixa Densidade** (*Low Density Lipoprotein* - ***LDL)*** e **Lipoproteínas de Alta Densidade** (*High Density Lipoprotein* - ***HDL)***. Essas lipoproteínas contém quantidades variáveis de **proteínas, fosfolipídios, colesterol, ésteres de colesterila e triglicerídeos.** Essa diferença explica as diferentes densidades entre essas moléculas:

Tabela 5: Composição das principais lipoproteínas humanas

	Composição			
Lipo-proteína	**Proteí-nas**	**Fosfolipí-dios**	**Coleste-rol + EC**	**TAG**
Quilomí-crons	2%	9%	4%	**85%**
VLDL	10%	18%	19%	**50%**
LDL	23%	20%	**45%**	10%
HDL	**55%**	24%	17%	4%

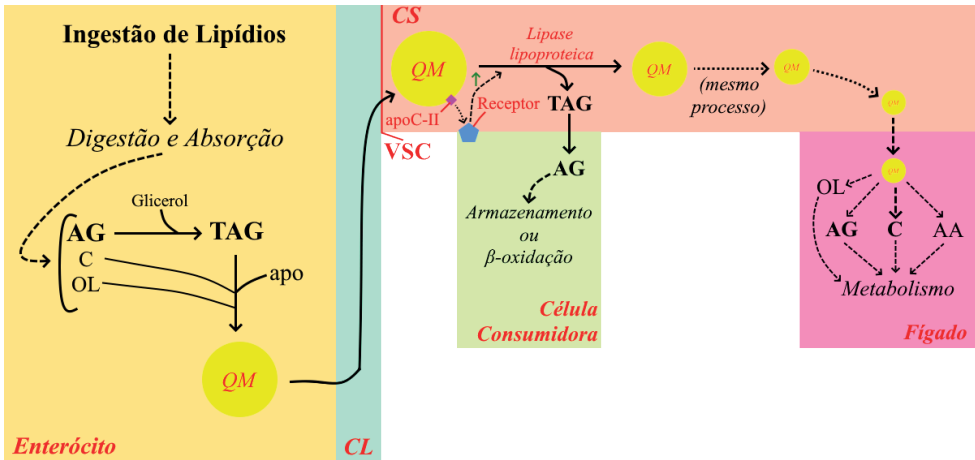
Legenda: EC: Ésteres de Colesterila. TAG: Triglicerídeos

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 865

Em suma, as funções das lipoproteínas são as seguintes: os **quilomícrons** são formados nos enterócitos (células da mucosa intestinal) a partir dos lipídios ingeridos e digeridos, transportam lipídios pelo corpo, e são dissolvidos no fígado (esse processo recebe o nome de ***via exógena***). O VLDL é formado no fígado e transporta lipídeos para o corpo, se transformando em LDL durante esse processo (***via endógena***). O HDL, por sua vez, é produzido pelo fígado e captura colesterol e lipídios pelo corpo, transportando-os até o fígado (***transporte reverso de colesterol***). Apesar do VLDL e LDL serem chamados de “colesterol ruim” e HDL de “colesterol bom”, essas moléculas, apesar de conter colesterol, contém várias outras substâncias e apresentam funções fisiológicas bem importantes. Analisaremos, agora, as vias descritas acima detalhadamente:

Via exógena

A via exógena das lipoproteínas consiste na **absorção e transporte dos lipídios adquiridos na dieta** (por isso, “exógena”). Após a ingestão de lipídios, os mesmos são digeridos e absorvidos (por processos que serão estudados posteriormente), até chegarem ao citoplasma dos enterócitos, na forma de ácidos graxos, colesterol e outros compostos. Essas substâncias são, então, incorporadas a **apolipoproteínas** (a parte proteica das lipoproteínas), formando grandes “esferas” lipoproteicas compostas principalmente de **triglicerídeos**, os **quilomícrons**. Os quilomícrons são, então, depositados na **corrente linfática**, desaguando na **veia subclávia esquerda** e entrando na corrente sanguínea. Conforme os quilomícrons vão sendo transportados pelo corpo, a apolipoproteína **apoC-II** ativa a enzima ***lipase lipoproteica*** presente nos tecidos que demandam ácidos graxos (tecido adiposo, muscular, etc.), que catalisa a remoção de triglicerídeos do quilomícron, transformação dos mesmos em ácidos graxos livres e inserção na célula em questão. Na célula, os ácidos graxos podem ser novamente convertidos em triglicerídeos e estocados (como no caso do tecido adiposo) ou oxidados pela β-oxidação (como no músculo). O que sobra dos quilomícrons, após passar pela circulação corporal, é enviado ao **fígado**, onde o restante dos lipídios e proteínas são liberados.]

Figura 52: Via exógena das lipoproteínas

Legenda: AG: Ácidos Graxos; C: Colesterol; OL: Outros Lipídios; TAG: Triglicerídeos; apo: Apolipoproteínas; QM: Quilomícron; CL: Corrente Linfática; VSC: Veia Subclávia Esquerda; AA: Aminoácidos (resultantes do catabolismo das apolipoproteínas).

Fonte: Elaboração Própria.

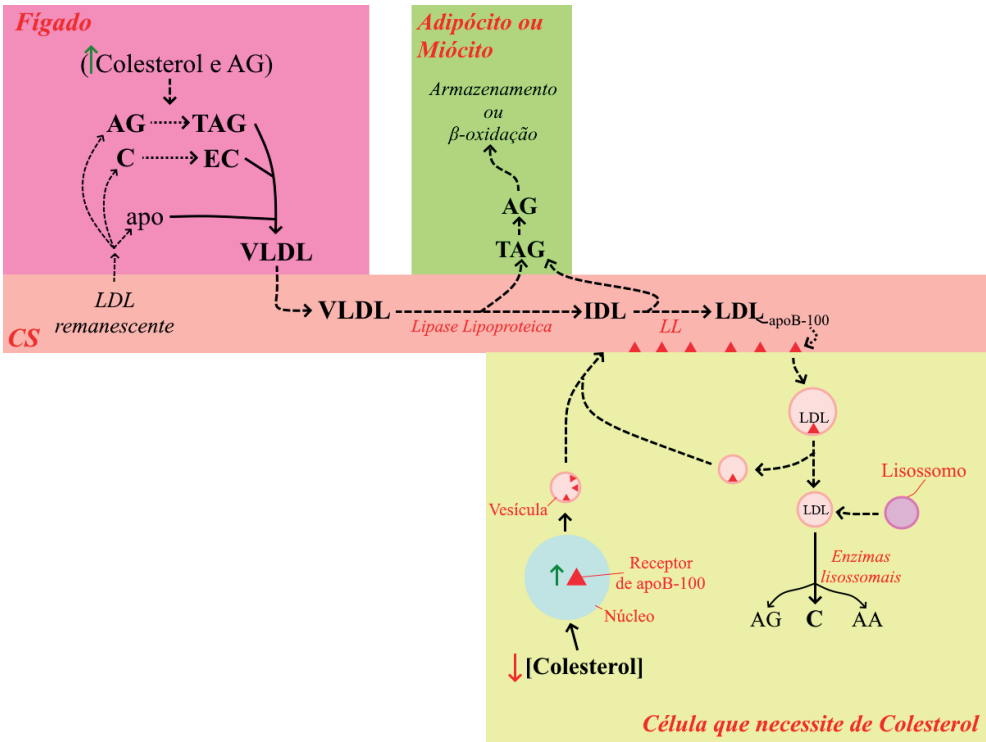
Via endógena

A via endógena é responsável por **realizar o transporte de triglicerídeos e colesterol do fígado para os tecidos corporais.** Quando ocorre ingestão de triglicerídeos (e, consequentemente, ácidos graxos) e colesterol em níveis maiores do que os demandados pelo metabolismo corporal, a quantidade de ácidos graxos e colesterol no fígado aumenta, criando a necessidade de transportar essas substâncias para outros tecidos, para serem armazenadas ou metabolizadas (o excesso de carboidratos pode ser convertido em ácidos graxos no fígado, agravando esse excesso). Primeiramente, os **ácidos graxos são convertidos a triglicerídeos** e o **colesterol, em ésteres de colesterila**. Essas substâncias são, então, incorporadas a **apolipoproteínas** hepáticas, formando a lipoproteína **VLDL** (majoritariamente triglicerídeos, mas contém quantidade considerável de ésteres de colesterila e colesterol)**.**

A **VLDL** é, então, lançada na corrente sanguínea. Nos músculos e tecido adiposo, principalmente, assim como no caso dos quilomícrons, a **apoC-II** ativa a ***lipase lipoproteica*** presente nos capilares desses tecidos, enzima que converte os triglicerídeos da lipoproteína em ácidos graxos e os insere nos adipócitos ou miócitos. Em caso de plenitude energética, os altos níveis de insulina desestimulam a β-oxidação muscular, provocando uma preferência pelo estoque de ácidos graxos nos adipócitos através dos triglicerídeos. Em caso de jejum, o contrário acontece: os triglicerídeos são mobilizados no tecido adiposo pela ação do glucagon, convertidos em ácidos graxos, transportados até o fígado pela albumina, incorporados à VLDL e distribuídos pelo músculo, onde ocorre a β-oxidação. Logo, a ação da VLDL não é somente negativa, como é proposto por certos indivíduos.

Conforme a VLDL perde triglicerídeos, sua densidade **aumenta**, formando, temporariamente, as **lipoproteínas de densidade intermediária (IDL)**. Quando a maioria dos triglicerídeos for consumida e o restante for composto principalmente de colesterol e ésteres de colesterila, a IDL se transforma em **LDL**. A principal função da LDL é **transportar colesterol para os tecidos corporais**. Ao contrário dos mecanismos expostos acima, a captação celular de LDL é diferente: Quando as células necessitam de colesterol, o receptor para a apolipoproteína **apoB-100** é expresso na membrana plasmática. O LDL é rico dessa proteína (ela também está no VLDL, mas só é exposta quando o LDL é formado) e, quando essa molécula se liga ao receptor, inicia-se um processo de **endocitose**, e o LDL e o receptor de apoB-100 são colocados simultaneamente em uma vesícula intracelular (endossomo). Os receptores, então, se desligam do LDL, se separam do endossomo e retornam à superfície celular, para captarem mais LDL. O endossomo restante com LDL é fundido com o **lisossomo**, e as enzimas lisossomais degradam o LDL em **aminoácidos, ácidos graxos e colesterol**, que podem ser livremente utilizados para o metabolismo celular. Os **oxiesteróis**, produzidos a partir do colesterol, apresentam importante função regulatória, pois inibem esse processo de captação de LDL, evitando, assim, acúmulo exagerado de colesterol intracelular.

A LDL que não for captada retorna ao fígado e é captada pelos hepatócitos, sendo também degradada. O colesterol resultante pode ser enviado para a bile, estocado ou convertido novamente em ésteres de colesterila e reincorporado ao VLDL. Entretanto, o LDL, quando em excesso, pode ser **captado pelos macrófagos**, células de defesa que não contém mecanismos para degradar o colesterol. Essa molécula se acumula em gotículas nos macrófagos, formando as **células espumosas**. Essas células podem se acumular na parede das artérias, gerando inflamação, dano tecidual, fibrose e redução do lúmen, processo conhecido como **aterosclerose**.

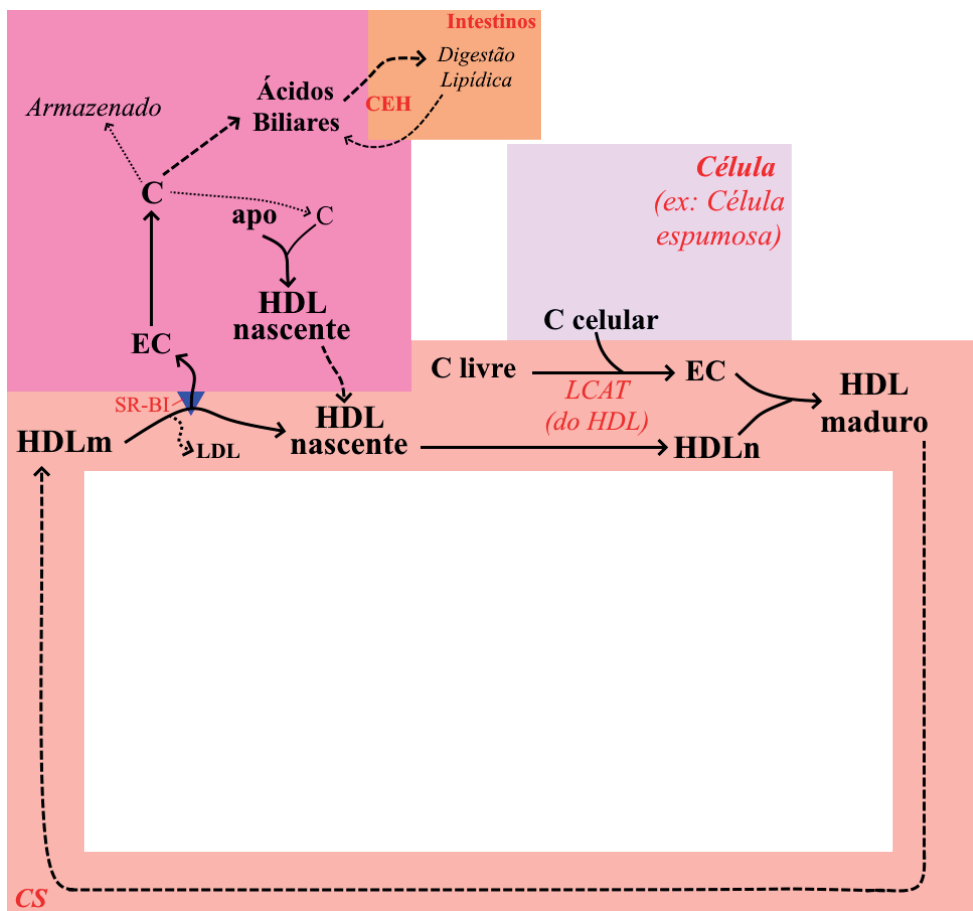
Figura 53: Via endógena das lipoproteínas

Legenda: Via endógena das lipoproteínas. O VLDL e o IDL depositam seus triglicerídeos nas células pelo mesmo mecanismo de interação receptor-apoC-II dos quilomícrons. O LDL pode também ser absorvido por macrófagos, que não conseguem degradar ou lidar com o colesterol, formando gotículas citoplasmáticas e células espumosas. CS: Corrente Sanguínea; AG: Ácido Graxo; TAG: Triglicerídeo; C: Colesterol; EC: Ésteres de Colesterila; apo: Apolipoproteínas; VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa; IDL: Lipoproteína de densidade intermediária; LL: Lipase lipoproteica; AA: Aminoácidos.

Fonte: Elaboração própria.

Transporte Reverso de Colesterol

O quarto principal tipo de lipoproteína, **HDL**, é responsável por captar o excesso de colesterol na corrente sanguínea e tecidos e levá-los de volta ao fígado. Como isso reduz o colesterol tecidual e pode, inclusive, remover colesterol das células espumosas causadoras da aterosclerose, a HDL é conhecida como "bom colesterol". O **transporte reverso do colesterol** funciona da seguinte forma: A HDL é sintetizada pelo fígado e intestino delgado como pequenas partículas majoritariamente **proteicas,** a **HDL nascente**, sendo despejadas na corrente sanguínea. A HDL contém, em sua superfície, a enzima ***lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT)***. Quando a HDL encontra partículas de colesterol excedentes do VLDL ou LDL na corrente sanguínea ou em células ricas em colesterol (como as células espumosas), a LCAT catalisa a formação de ésteres de **colesterila**, que são depositados na HDL. A HDL nascente (em forma de disco) vai crescendo conforme

recebe ésteres de colesterila, e, eventualmente, se torna uma partícula de **HDL madura** (em forma esférica). A HDL madura retorna ao fígado e descarrega os ésteres de colesterila através do receptor **SR-BI**, e alguma porção do colesterol pode também ser transferida ao LDL por uma proteína transportadora. O colesterol inserido no hepatócito pode ter vários destinos, mas a maioria, nesse caso, é convertida a ácidos biliares, estocados na vesícula biliar e eliminados no intestino durante a digestão lipídica. A maioria dos ácidos biliares são **reabsorvidos** no duodeno e retornam ao fígado na **circulação entero-hepática.** Após o descarregamento de colesterol no fígado, a HDL retorna à circulação e pode absorver mais colesterol e continuar seus processos fisiológicos.

Figura 54: Transporte Reverso do Colesterol

Legenda: Transporte Reverso do Colesterol. O HDL maduro pode transferir colesterol para o LDL, em menor quantidade. O HDL nascente é convertido gradativamente em HDL maduro, conforme ganha ésteres de colesterila. apo: Apolipoproteínas; C: Colesterol; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; HDLn: HDL nascente; LCAT: Lecitina-colesterol-aciltransferase; EC: Ésteres de Colesterila; CS: Corrente Sanguínea; HDLm: HDL maduro; CEH: Circulação entero-hepática.

Fonte: Elaboração Própria.

BIOSSÍNTESE DE OUTROS LIPÍDIOS

Introdução

Além do colesterol, o organismo humano é (e deve ser) capaz de sintetizar outras classes de lipídios, fundamentais para seu funcionamento. Nesse capítulo, serão analisados os processos intracelulares de síntese dos ácidos graxos, **eicosanóides** e **triglicerídeos**. Os ácidos graxos são importantes substratos para diversos processos metabólicos, enquanto que os eicosanóides são importantes **moléculas de sinalização**, e englobam substâncias como prostaglandinas e leucotrienos, importantes para a geração de processos inflamatórios. Por fim, os triglicerídeos são a principal forma de armazenamento de energia a longo prazo no corpo humano.

Síntese de ácidos graxos

A síntese de ácidos graxos, apesar de ser aparentemente o contrário da β-oxidação, envolve enzimas diferentes, reações distintas e ocorre no **citoplasma** celular, ao invés do interior da mitocôndria. A síntese de ácidos graxos é estimulada em situações onde há grande plenitude energética, com abundância de ATP, acetil-CoA e intermediários do ciclo de Krebs e desestimulada quando há grande quantidade de ácidos graxos ou déficit energético. O processo de síntese pode ser descrito dessa forma:

1. Primeiramente, o **Acetil-CoA** é convertido a **Malonil-CoA** pela enzima ***Acetil-CoA-carboxilase***. Essa é a principal etapa regulada da síntese. A enzima é alostericamente regulada por **citrato** (intermediário do Ciclo de Krebs, aumenta a atividade enzimática) e **palmitoil-CoA** (um acil-CoA graxo, reduz a atividade enzimática) e pode ser **fosforilada**, **inativando-a**. O **glucagon** e a **adrenalina** provocam essa fosforilação, já que não faz sentido sintetizar ácidos graxos em déficit energético.

2. Então, o complexo enzimático ácido-graxo-sintase I entra em ação. Esse complexo contém 5 subunidades enzimáticas, cada uma responsável por uma parte da síntese. Primeiramente, uma molécula de **acetil-CoA** se liga à enzima. Esse acetil-CoA servirá como "origem" para o restante do ácido graxo.

3. Então, um grupo **Malonil-CoA** é adicionado à cadeia recém formada. Essa adição envolve, em ordem: uma *condensação, redução, desidratação e outra redução*. Todas essas etapas são catalisadas por diferentes porções da enzima ácido-graxo-sintase I. O resultado é a união de um grupo malonil (do Malonil-CoA) com um grupo acetil (do Acetil-CoA originário). A **proteína transportadora de grupos acila** transporta o ácido graxo em formação entre as subunidades da AGS I.

4. Essas etapas vão se repetindo, alongando o ácido graxo que está sendo formado em dois carbonos a cada ciclo. O processo se estende até a cadeia atingir **16 carbonos**. No final, está formado o ácido graxo **Palmitato**.

Como já é de conhecimento, o Acetil-CoA é produzido a partir da β-oxidação ou do Piruvato, ambas as reações ocorrendo no interior da mitocôndria. Como a síntese de ácidos graxos ocorre no citosol, os grupos Acetil-CoA devem ser **transportados** da matriz mitocondrial para o citosol. Esse não é um processo simples, envolvendo diversas enzimas, transportadores e conversões, além do consumo de intermediários e de 2 ATP. Logo, a síntese de ácidos graxos é um processo dispendioso, que só deve ser realizado em condições de plenitude energética ou extrema necessidade.

Como visto acima, o único produto da síntese de ácidos graxos é o **palmitato**. Entretanto, as funções corporais também demandam alguns ácidos graxos diferentes. O organismo possui diversas enzimas e sistemas capazes de alongar e insaturar o palmitato. Entretanto, a síntese de alguns ácidos graxos, como o **linoleato** e α-**linoleato** é **impossível** nos seres humanos, sendo realizada em vegetais. Logo, esses ácidos graxos são **essenciais** (devem ser adquiridos na dieta), já que são precursores de diversas moléculas humanas, como o ácido araquidônico, principal precursor dos **eicosanóides**.

Síntese de eicosanóides

Os eicosanóides são importantes moléculas de sinalização, utilizadas principalmente no sistema imune, para auxiliar e provocar o processo de **inflamação,** coagulação, cicatrização e recrutamento de células, dentre outras funções. As principais classes de eicosanóides são: as **prostaglandinas**, **tromboxanos** e **leucotrienos.** Como são moléculas que causam inflamação, a inibição da síntese das mesmas (principalmente das prostaglandinas) é de alto interesse médico e amplamente utilizada pela indústria farmacêutica (*anti-inflamatórios não esteroidais*, como ácido acetilsalicílico - aspirina, nimesulida, paracetamol, ibuprofeno, etc.). O processo de síntese dessas substâncias é descrito a seguir:

1. Primeiramente, quando há necessidade fisiológica, a enzima ***fosfolipase A_2*** retira o ácido araquidônico que estava normalmente presente na **membrana celular**, no meio dos fosfolipídios de membrana.
2. O ácido araquidônico então sofre ação da enzima **cicloxigenase** (**COX**), que tem ação cicloxigenase e peroxidase. Essa enzima (ou uma de suas subunidades) é o alvo de diversos medicamentos *anti-inflamatórios não esteroidais*. Os resultados das duas ações da COX são, respectivamente, a **prostaglandina G_2 (PGG_2)** e a **prostaglandina H_2 (PGH_2)**, a principal.
3. A PGH_2 pode ainda ser convertida em outros tipos de prostaglandina por diversas enzimas diferentes. Além disso, pode ser convertida em **tromboxanos** pela enzima ***tromboxano-sintase*** presente nas plaquetas, o que **favorece a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea.**
4. O ácido araquidônico pode ainda sofrer ação da enzima ***lipoxigenase*** (encontrada em certos tecidos, como os leucócitos, coração, cérebro e baço), que, juntamente com outras enzimas, formam os **leucotrienos**. Essas substâncias são fundamentais para o recrutamento de células imunes, os leucócitos.

Síntese de triglicerídeos

Por fim, analisaremos a síntese dos triacilglicerídeos. Essas moléculas, que são a junção do **glicerol** com **três ácidos graxos** representam a grande maioria da energia estocada no ser humano, podendo sustentá-lo, em um adulto médio, por algumas semanas. A síntese de triglicerídios é relativamente simples, envolvendo dois substratos principais: o **glicerol-3-fosfato** e três **acil-CoA-graxos:**

1. Primeiramente, há a síntese do **glicerol-3-fosfato**. Isso pode ocorrer de duas formas: a mais simples, e menos comum, é a fosforilação do glicerol pela enzima ***glicerol-quinase***, presente apenas no fígado e rins. A maioria da síntese ocorre pela conversão do **di-hidroxiacetona-fosfato** (um intermediário da **glicólise**) em **glicerol-3-fosfato** pela enzima ***glicerol-3-fosfato-desidrogenase***.
2. Então, o **glicerol-3-fosfato** recebe um **acil-CoA-graxo** (união de um ácido graxo com a coenzima A, catalisada pela ***acil-CoA-sintetase***, com gasto de ATP) através da enzima ***aciltransferase***. O resultado é um metabólito intermediário.
3. Esse metabólito intermediário recebe mais um **acil-CoA-graxo** também pela ação da ***acil-CoA-sintetase***, formando o ácido **fosfatídico**.
4. A partir daí, o ácido fosfatídico pode seguir dois caminhos: ou é transformado em um **diacilglicerídeo** pela enzima ***lipina*** e segue na síntese dos triglicerídeos ou é convertido em um **glicerofosfolipídeo**, passando a integrar a **membrana plasmática**.
5. O **diacilglicerídeo** formado recebe, então, um último **acil-CoA-graxo**, também por ação da ***aciltransferase***. O resultado é um **triacilglicerídeo.**

A síntese de triglicerídeos pode ser regulada de várias formas, como por exemplo através da regulação da síntese de ácidos graxos (exposta acima), acetil-CoA e da síntese de glicerol-3-fosfato. Os hormônios glicocorticóides, por exemplo, **desestimula** a síntese de triglicerídeos no tecido adiposo e **estimula no fígado**, a fim de evitar que os triglicerídeos fiquem aprisionados no tecido adiposo e possam ser distribuídos pelo corpo através das lipoproteínas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO W.K.S et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(3):516-658.

CARMO, Lívia Lourenço do. Tecido Muscular Cardíaco. 30 out. 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/tecido-muscular-cardiaco>. Acesso em: 10 março 2024.

CURI, R., PROCOPIO, J. Fisiologia básica. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FILHO, G.B. Bogliolo: Patologia Geral. 8ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 8 ed; 2011.

FILHO, G.B. Bogliolo. Patologia Geral. 9ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2016.

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP. Sistema Circulatório. Disponível em: <https://mol.icb.usp.br/index.php/11-25-sistema-circulatorio/>. Acesso em: 17 março 2024.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

MATTOS, Leandro. Coração: Margens e Faces. 03 jul. 2023. Disponível em: <https://anatomia-papel-e-caneta.com/coracao-margens-e-faces/>. Acesso em: 18 março 2024.

MATTOS, Leandro. Coração: Parede Cardíaca. 03 jul. 2023. Disponível em: <https://anatomia-papel-e-caneta.com/coracao-parede-cardiaca/>. Acesso em: 16 março 2024.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

MUSEU DIN MICO INTERDISCIPLINAR. Tamponamento Cardíaco. Publicado em: 02 jun. 2016. Disponível em: <https://museudinamicointerdisciplinar.wordpress.com/2016/06/02/tamponamento-cardiaco/>. Acesso em: 18 março 2024.

NELSON, D. L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

PLANETA BIOLOGIA. Sistema Nervoso Autônomo: Fisiologia, Anatomia e Resumo. Disponível em: <https://planetabiologia.com/sistema-nervoso-autonomo-fisiologia-anatomia-resumo/>. Acesso em: 10 março 2024.

ROSS, M., PAWLINA, W. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

SANTOS, V. S. dos. Sistema linfático; Brasil Escola. Disponível em: https://brasilescola.uol.com.br/biologia/sistema-linfatico.htm. Acesso em 09 de março de 2024.

TERESE WINSLOW. Células Sanguíneas (Blood Cells). Publicado em: 27 ago. 2008. Disponível em: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7162>. Acesso em: 04 março 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Circulatório. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/sistema-circulatorio/>. Acesso em: 12 março 2024.

CAPÍTULO 2

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Data de aceite: 01/08/2024

Raphael Angeli de Barros Cardoso

Julyana Alcantara Silva de Araújo

Pedro Paulo Borba Queiroz

Nathalia Cavalcante Rocha

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira

Maria Fernanda Jacobino de Souza

Ana Beatriz Rezende Ribeiro

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

DIVISÃO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Esse sistema é dividido em *vias aéreas*, sendo elas:

- Via aérea superior: Cavidade nasal, faringe e laringe

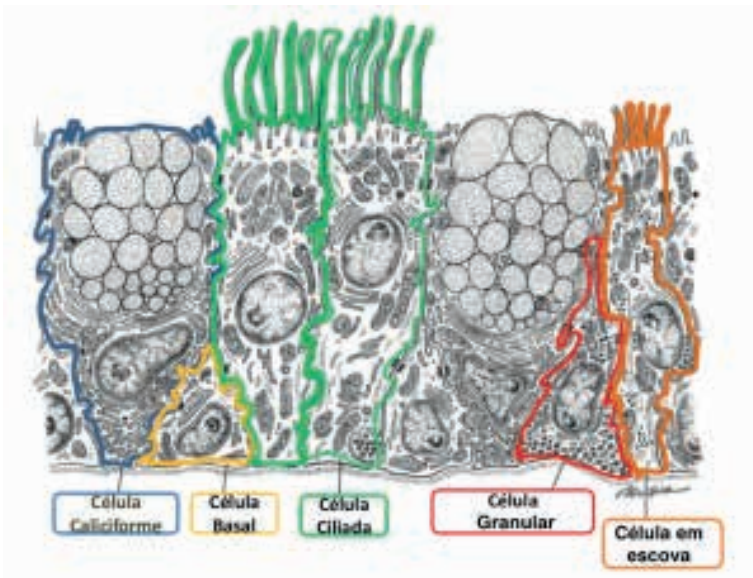
- Via aérea inferior: Traqueia, brônquios e pulmões

Cavidades nasais

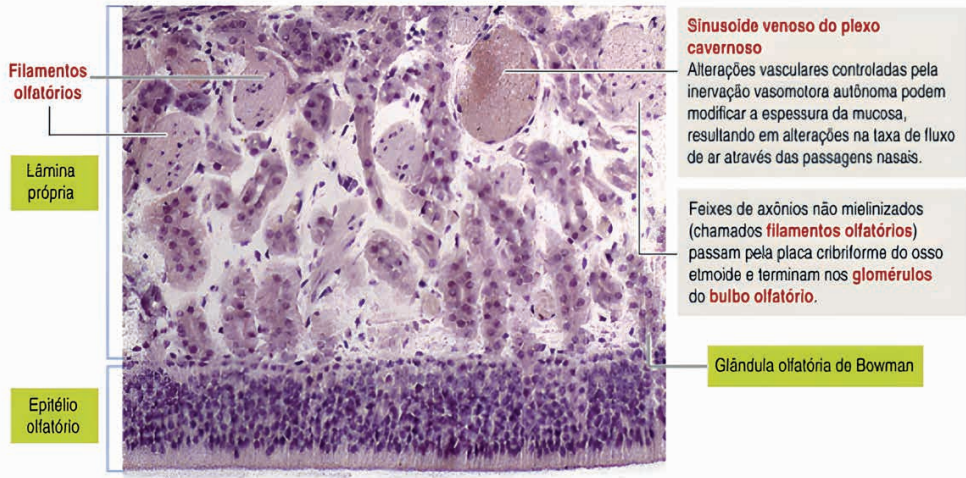
As cavidades, ou fossas, nasais são um par de câmaras constituídas por ossos e cartilagens e separadas pelo septo nasal. Elas são divididas em 3 regiões:

- **Vestíbulo:** Região que comunica-se com o meio externo, o vestíbulo do nariz é revestido por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Há também a presença de vibrissas, as quais são responsáveis por **reter materiais particulados**, a fim de que estes não adentrem a cavidade, e de glândulas sebáceas, cujas secreções auxiliam nesse processo de filtragem.

- **Área respiratória:** Maior parte das cavidades nasais, a porção respiratória é revestida pelo epitélio cilíndrico pseudoestratificado ciliado. Há também diversos tipos de células presentes, como as células caliciformes (responsáveis por produzir e secretar muco), células ciliadas, células em escova, células de Kulchitsky e células basais. Esse tecido é sustentado por uma lâmina própria, aderida ao periósteo e ao pericôndrio, constituída por tecido conjuntivo e glândulas seromucosas, que complementam a ação das células caliciformes. Ademais, há um plexo venoso presente e, assim, o sangue que flui na região permite que haja o aquecimento do ar. Desse modo, a mucosa dessa porção cumpre as funções de aquecer, umedecer e filtrar o ar que foi inspirado. (Fig. 1)

Figura 1: Células do epitélio respiratório

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024

- **Área olfatória:** Localizada na região superior das cavidades nasais, a região olfatória é revestida por mucosa olfatória especializada. Essa mucosa é constituída pelo epitélio olfatório (pseudoestratificado), que apresenta células receptoras olfatórias, células de sustentação, células basais e células em escova, além de glândulas olfativas associadas, ou glândulas de Bowman. (Fig. 2)

Figura 2: Mucosa olfatória

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

→ <u>**Limites da cavidade nasal**</u>

- **Superior**: frontonasal, lâmina cribiforme do osso etmoide, face anterior do osso esfenoide
- **Inferior:** processo palatino da maxila, lâmina horizontal do processo palatino
- **Lateral:** conchas nasais (superior média e inferior), lâmina perpendicular do osso palatino, maxila (anteroinferiormente)

Lembrando que temos duas cavidades nasais, que são divididas pelo septo nasal, isto é, um estrutura formada por cartilagem e osso (vômer e lâmina perpendicular do etmóide).

Figura 3: Ossos da cavidade nasal

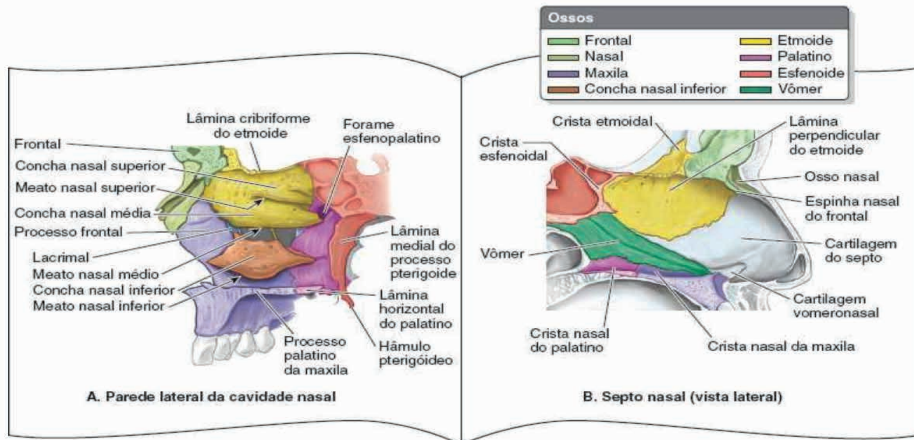



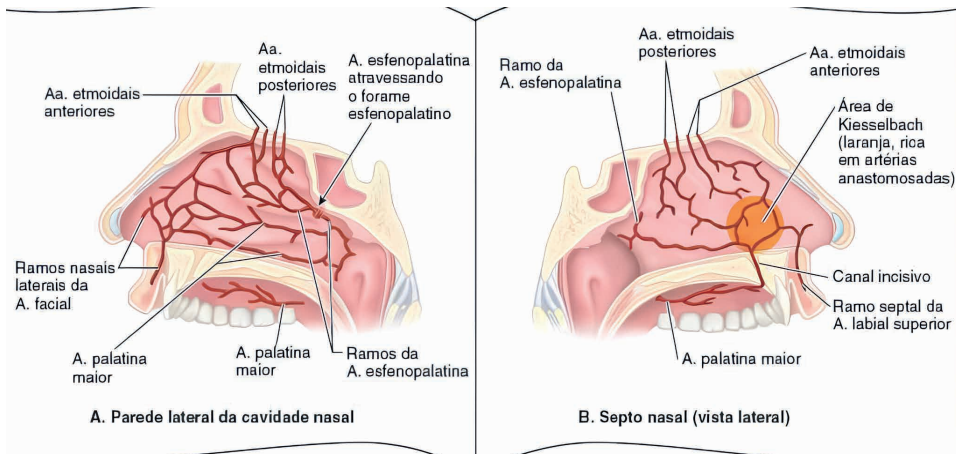
Figura 8.102 Paredes lateral e medial (septal) do lado direito da cavidade nasal. As paredes são separadas e mostradas como páginas adjacentes de um livro. A vista medial mostra a parede lateral direita da cavidade nasal, e a vista lateral mostra o septo nasal. O septo nasal tem uma parte rígida (óssea) profunda (posterior), onde é protegido, e uma parte mole ou móvel superficial (anterior), em especial na parte externa do nariz, mais vulnerável.

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

→ **Neurovasculatura do nariz**

Irrigação arterial

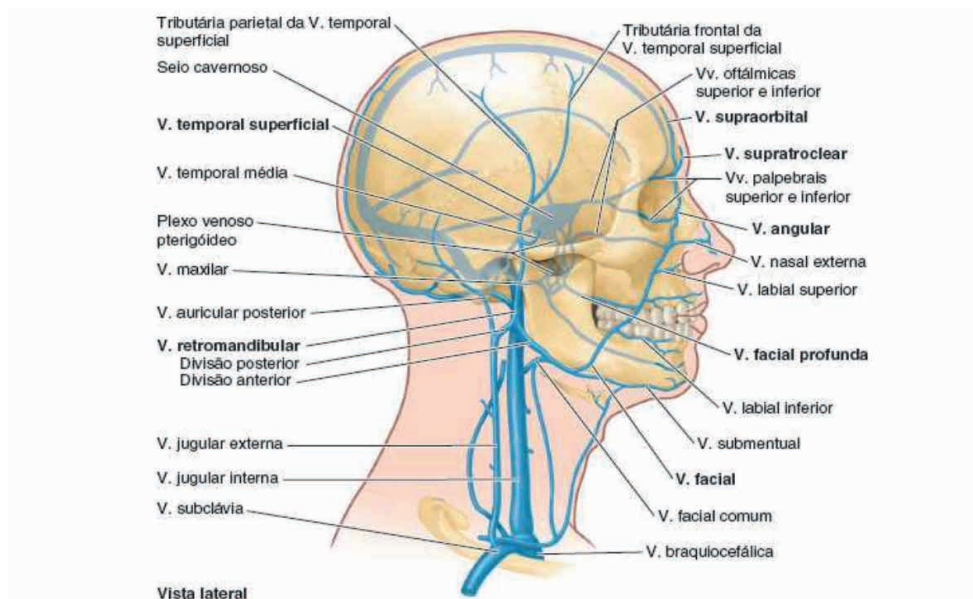
O suprimento sanguíneo nasal advém de ramos das artérias oftálmica (*A. etmoidal anterior* e *A. etmoidal posterior*), maxilar (*A. esfenopalatina* e *A. palatina maior)* e facial *(ramo septal da A. labial superior).*

Figura 4: Irrigação arterial

Aa. etmoidais anteriores
Aa. etmoidais posteriores
A. esfenopalatina atravessando o forame esfenopalatino
Ramos nasais laterais da A. facial
A. palatina maior
A. palatina maior
Ramos da A. esfenopalatina
A. Parede lateral da cavidade nasal
Ramo da A. esfenopalatina
Aa. etmoidais posteriores
Aa. etmoidais anteriores
Área de Kiesselbach (laranja, rica em artérias anastomosadas)
Canal incisivo
Ramo septal da A. labial superior
A. palatina maior
B. Septo nasal (vista lateral)

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Drenagem venosa

O *plexo venoso submucoso* drena para as veias esfenopalatina, oftálmica e, sobretudo, a facial, já que as veias angular e nasal lateral são suas tributárias. Uma importante função desse plexo venoso é a termorregulação do ar, de modo a esquentá-lo antes de sua chegada no pulmãos

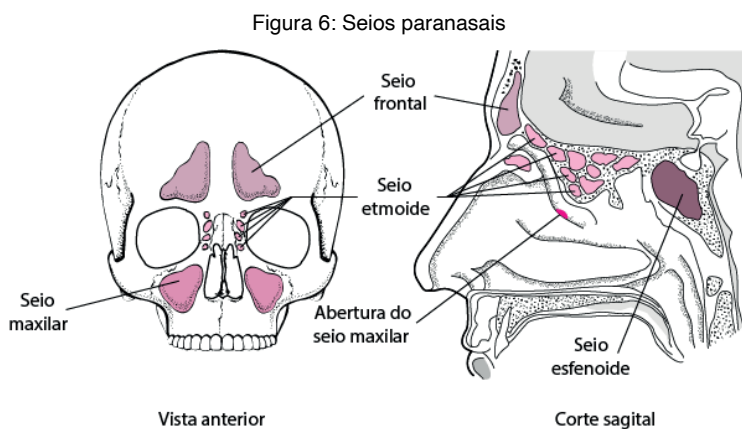
Figura 5: Drenagem venosa

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Inervação do nariz

- Região posteroinferior: nervo nasopalatino (advém do nervo maxilar).
- Região anterossuperior: nervos etmoidais anterior e posterior (ramos do nervo oftálmico.
- Área externa: suprida por ramos do nervo trigêmeo.
- **Olfato**: inervação desempenhada pelo *nervo olfatório,* que penetra na cavidade nasal através da lâmina cribiforme do osso etmoide.

SEIOS PARANASAIS

Os seios paranasais (Fig. 6), localizados nos ossos das paredes da cavidade nasal, são cavidades preenchidas por ar e revestidas por epitélio respiratório, pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Esses seios são nomeados conforme os ossos nos quais se encontram, sendo eles: Seios maxilares, frontais, etmoidais e esfenoidais. Ademais, eles comunicam-se com as cavidades nasais por meio de aberturas presentes na mucosa.

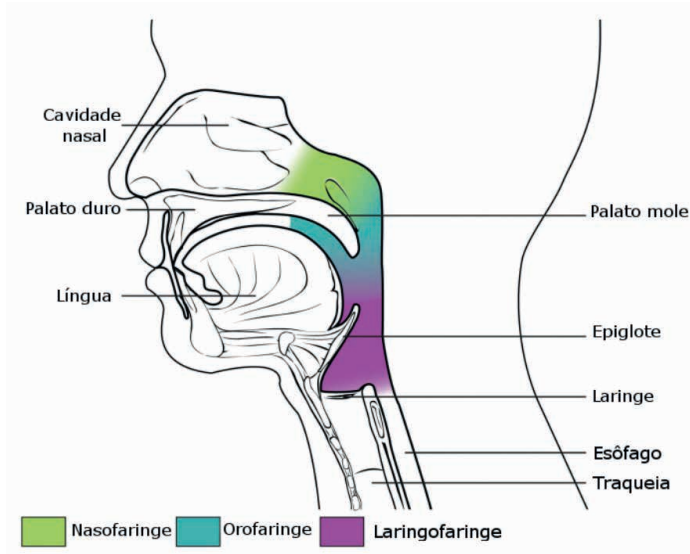
Figura 6: Seios paranasais

Fonte: MSD MANUALS. 2024

FARINGE

A faringe (Fig. 7) é uma estrutura responsável pela comunicação entre as cavidades nasais e oral à laringe e ao esôfago. Desse modo, ela é dividida em nasofaringe (parte nasal da estrutura) e orofaringe (parte oral).

A nasofaringe é a parte posterior das cavidades nasais e é revestida por um epitélio pseudoestratificado cilíndrico. Já no nível do palato mole, a nasofaringe torna-se orofaringe, que é revestida por um epitélio estratificado escamoso não queratinizado. Vale salientar que as trompas de Eustáquio, ou tubas auditivas, conectam a nasofaringe às orelhas médias. Ademais, está presente, na parede da nasofaringe, um vasto tecido linfático difuso e nódulos linfáticos. A concentração desses nódulos caracteriza a tonsila faríngea, também denominada adenóide, quando inflamada e, consequentemente, hipertrofiada.

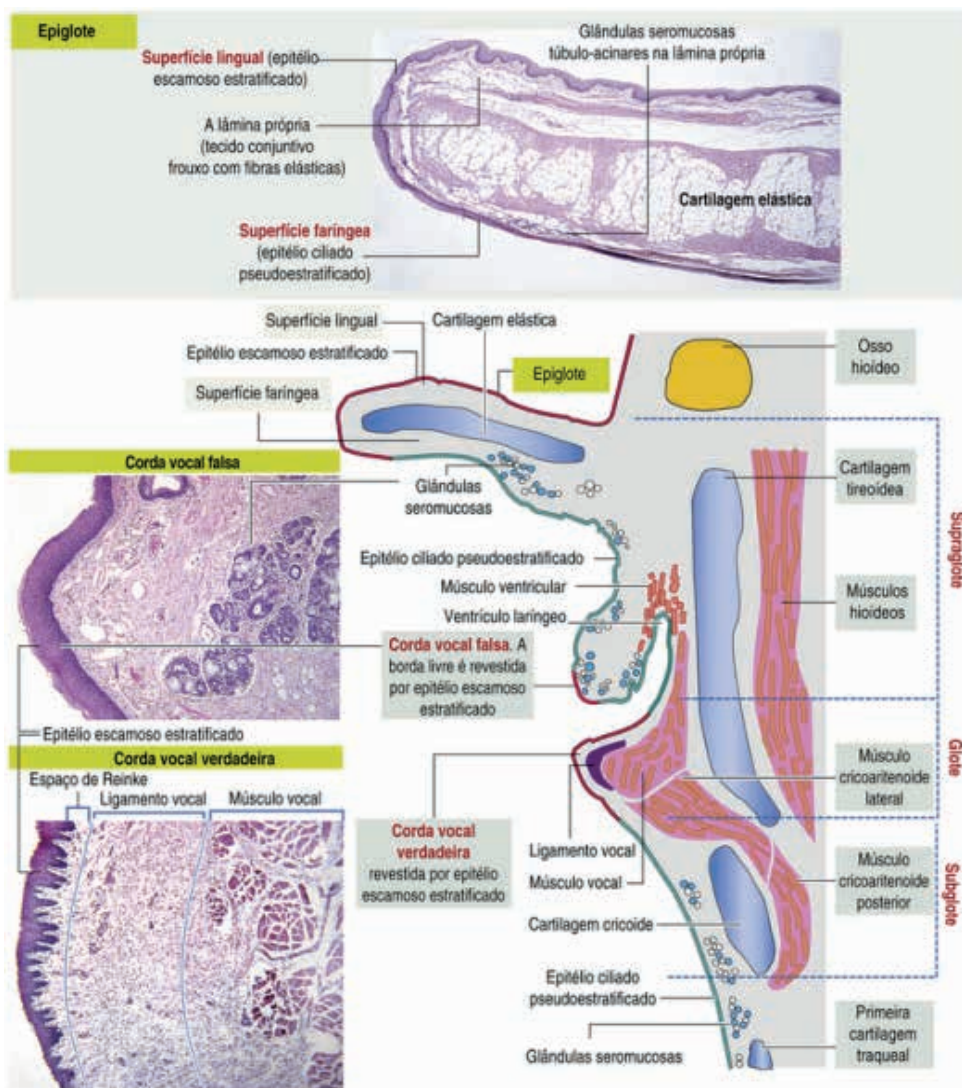
Quando entra na cavidade nasal, o ar passará sequencialmente pela nasofaringe, orofaringe e laringe.

Figura 7: Regiões da faringe

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024.

LARINGE

A laringe (Fig. 8) é uma região tubular que realiza a comunicação entre a orofaringe e a traqueia. Responsável pela passagem do ar, pelo fechamento das vias aéreas durante a deglutição e pela produção de sons. É composta por placas de cartilagem hialina, tireóidea e cricoide, e de cartilagem elástica, epiglote e as aritenóideas, por exemplo.

A laringe é dividida em 3 partes: **Supraglote** (contém a epiglote, as pregas vocais falsas e os ventrículos laríngeos), **glote** (contém as cordas vocais verdadeiras e as comissuras, anteriores e posteriores) e a **subglote** (abrange a área abaixo das cordas vocais verdadeiras até a borda inferior da cricoide).

Figura 8: Estrutura da laringe

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

A mucosa da laringe é contínua às mucosas das seguintes estruturas: Faringe e traqueia. Ademais, a laringe apresenta um epitélio estratificado pavimentoso, o qual reveste as pregas vocais, e um epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, o qual reveste a restante da laringe. Há também a presença de glândulas mistas seromucosas por toda lâmina própria, com exceção do nível das cordas vocais verdadeiras.

Os músculos laríngeos extrínsecos, que originam-se em estruturas extralaríngeas, conectam a laringe ao osso hioide e, desse modo, realizam a movimentação da laringe durante o processo de deglutição, impedindo a entrada de alimento ou saliva.

As cordas vocais são duas pregas de mucosa que se estendem ao longo da laringe e, em cada uma delas, há um músculo vocal. São responsáveis por controlar o fluxo de ar pela laringe e pela produção de som, por meio de sua vibração. O som produzido pela laringe está diretamente relacionado à contração dos músculos laríngeos intrínsecos, que modificam a tensão presente nas pregas vocais e, assim, modulam a fonação. Esse som ainda é alterado nas regiões superiores do sistema respiratório e na cavidade oral (como faringe, cavidades nasais, língua e lábios).

Superiormente às pregas vocais, há uma cavidade alongada na laringe, designada ventrículo. Acima do ventrículo, há um par de pregas mucosas, denominadas pregas ventriculares ou também cordas vocais falsas, as quais, por não conterem os músculos intrínsecos, não são capazes de modular a fonação, apesar de serem essenciais para o processo de ressonância sonora.

→ Esqueleto da laringe

Seu esqueleto é composto por nove cartilagens, sendo 3 ímpares (tireóidea, epiglótica e cricóidea) e 3 pares (cuneiforme, corniculada e aritenóidea). Para a visualização da cartilagem cuneiforme é necessário que haja mucosa.

- *Cartilagem tireoide*: é a maior do esqueleto, a fusão de suas duas lâminas anteriormente gera a proeminência laríngea ("pomo de Adão"), posteriormente possui cornos superiores e inferiores, além de conectar-se ao osso hioide pela membrana tíreo-hióidea. Sua conexão com a cricóide se dá pelo ligamento cricotireóideo mediano e cornos anteriores.

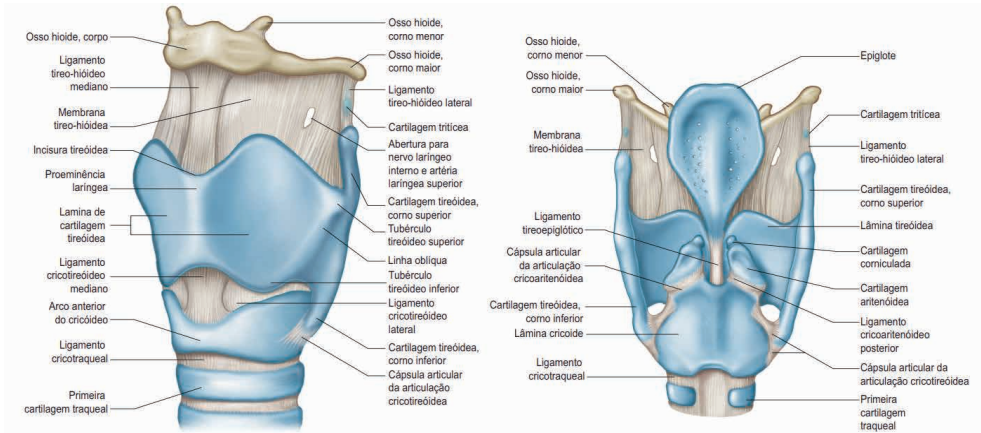
- *Cartilagem cricóidea*: é o único anel de cartilagem completo do esqueleto da laringe, sendo menor que a cartilagem tireóide, apesar de ser mais espessa e forte. Sua palpação é feita abaixo da proeminência laríngea que consta logo antes do primeiro anel da traqueia, situando-se no limite entre faringe e esôfago.

- *Cartilagem epiglótica:* formada por cartilagem elástica, ela fecha a via respiratória durante a deglutição. Sua margem inferior concecta-se com o ligamento vestibular, que é coberto por mucosa e configura a prega vestibular (falsa). A borda inferior da epiglote marca o limite de orofaringe e laringofaringe.

- *Cartilagens aritenóideas:* estão localizadas posteriormente a laringe, fixadas na margem superior da cricóide, sendo inferior às cartilagens corniculadas. Essas cartilagens permitem uma movimentação importante para o funcionamento das pregas vocais.

- *Cartilagens cuneiformes*: sem fixação com outras cartilagens, localizando-se na membrana quadrangular.

- *Cartilagens corniculadas:* fixam-se na parte superior das aritenóides.

Figura 9: Esqueleto da Laringe

Fonte: Gray's anatomia: a base anatômica da prática clínica. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

→ <u>Músculos da laringe</u>

Músculos extrínsecos (deslocam a laringe por inteiro)

- *Músculos infra-hióides:* abaixamento da laringe e do hióide

- *Músculos supra-hióideos* + *estilofaríngeo*: elevação da laringe e do hióide

Músculos intrínsecos (deslocam apenas componentes)

- Alteram a tensão das cordas vocais e modificam forma e tamanho da rima da glote

- São classificados em: adutores, abdutores, esfíncteres, tensores e relaxadores

→ <u>Vasculatura</u>

A laringe é irrigada majoritariamente pelas *Aa. laríngea superior* e *inferior*, que são ramos das *Aa. tireóideas superior* e *inferior*. Apenas o músculo cricotireóideo recebe vascularização diferente, sendo pela *A. cricotireóidea* (ramo da A. tireóidea superior).

A drenagem da laringe é feita pela *veia laríngea superior*, que drena para a v. jugular interna, e a *veia laríngea inferior*, que drena para a v. braquiocefálica esquerda.

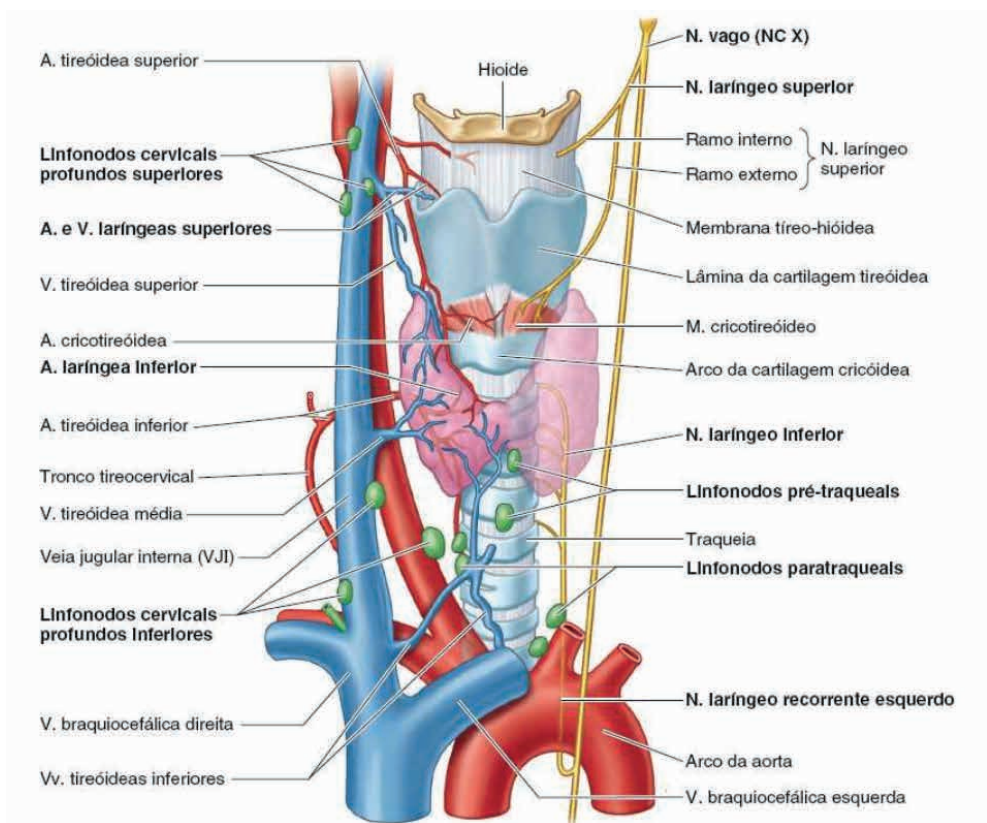
→ <u>Inervação</u>

Primeiramente, reitera-se que os nervos laríngeos inferior e superior são ramos do nervo vago, de modo que o nervo laríngeo interno e o externo são ramificações do nervo laríngeo superior.

- *Nervo laríngeo interno:* maior ramo do *n. laríngeo interno*, inerva sensitivamente e atravessa a membrana tireo-hióidea

- *Nervo laríngeo externo*: perfura o músculo cricoaritenóideo e o inerva motoramente

- *Nervo laríngeo inferior:* continuação do n. laríngeo recorrente, se divide em ramos anterior e posterior, inervando a maioria dos músculos da laringe.

Figura 10: Inervação

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

TRAQUEIA

A traqueia (fig. 11) é um órgão em formato de tubo, curto e flexível. Esse órgão faz parte da porção condutora do sistema respiratório, ou seja, serve de conduto para o ar e também, a partir da sua mucosa, ajuda na purificação do ar inspirado. A traqueia (fig. 11) se inicia logo após a laringe (nível de C6), descendo anteriormente ao esôfago e se estendendo até a metade do tórax, aproximadamente na altura do ângulo do esterno, onde se divide nos dois brônquios principais. Dessa forma, essa estrutura adentra no mediastino superior e não faz parte do mediastino posterior. Uma das principais características da traqueia é a presença de **anéis cartilaginosos incompletos**, que impede o colabamento das paredes, tornando o lúmen da traqueia sempre aberto, sendo então classificado como tubo fibrocartilagíneo. Tais anéis, em formato de C, estão localizados na parte anterior da traqueia, ausentes na parte posterior - composta por músculo liso e plana- que é próxima ao esôfago. Algumas estruturas são adjacentes à traqueia, tais como os lobos tireoidianos localizados lateralmente (Figura 12).

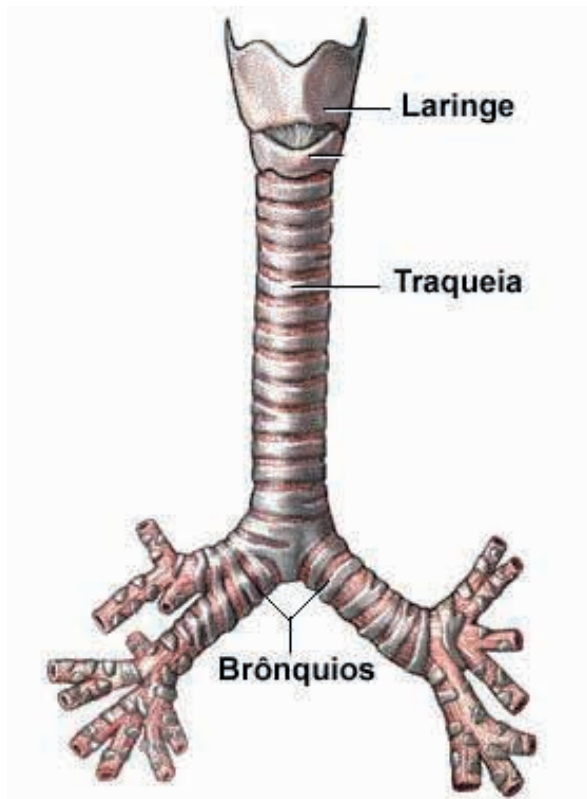
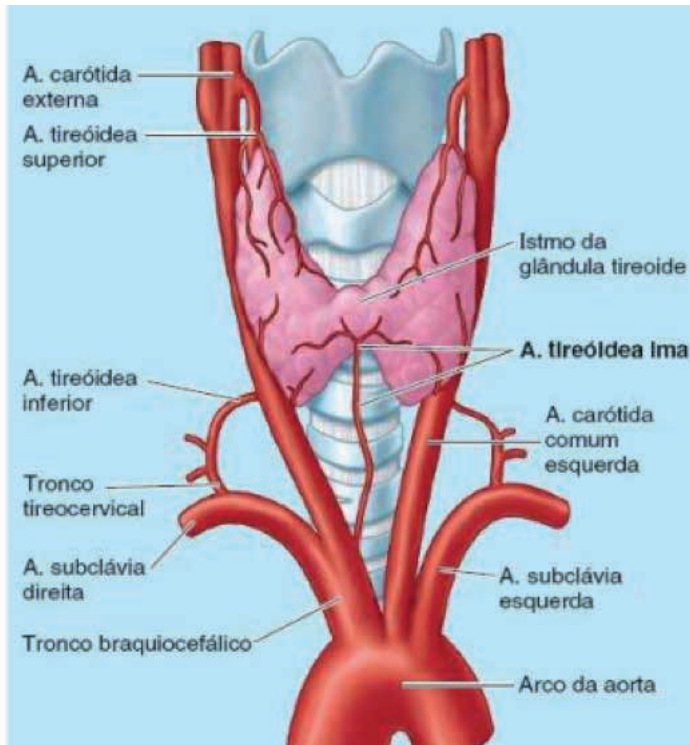
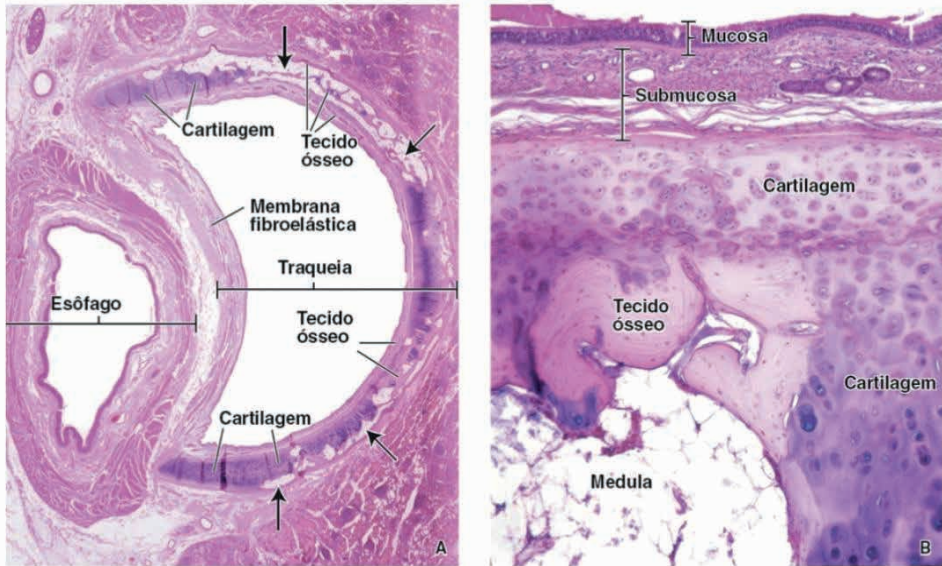
Figura 11 - Estrutura da traqueia

Fonte: ANATOMIA ONLINE. Traqueia.

Figura 12 - Estruturas adjacentes

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A parede da traqueia consiste em quatro camadas bem definidas: mucosa, submucosa, camada cartilaginosa e adventícia (fig. 13). A mucosa é composta pelo epitélio pseudoestratificado ciliado e uma lâmina própria rica em fibras elásticas, a submucosa consiste em tecido conjuntivo ligeiramente mais denso que o da lâmina própria do epitélio, a camada cartilaginosa é composta por cartilagens hialinas em formato de C e por fim, a adventícia é constituída por tecido conjuntivo que liga a traqueia às estruturas adjacentes.

Neurovasculatura - A Traqueia é irrigada pela artéria tireóidea inferior, ramo de um outro ramo da artéria subclávia, a drenagem venosa é feita por tributárias da veia braquicefálica. E por fim, a estrutura recebe inervação parassimpática, ramos do vago, e simpática.

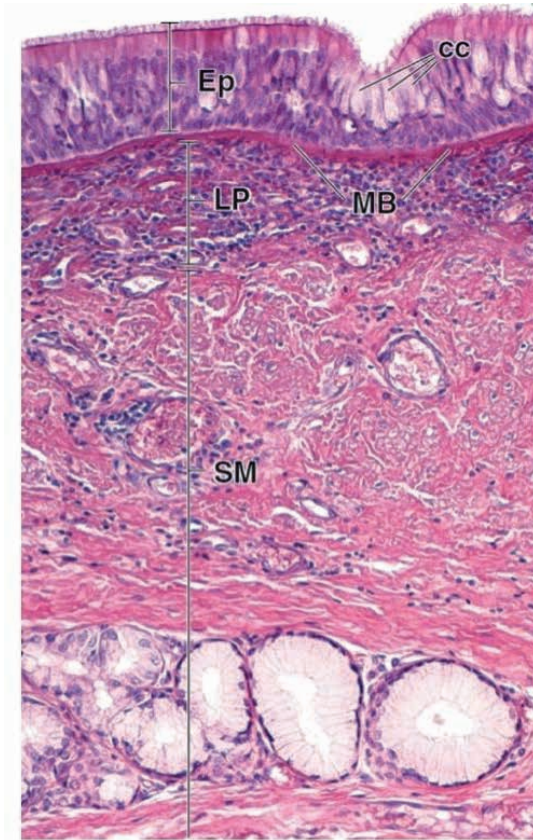
Figura 13: Histologia da Traqueia

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Mucosa

O epitélio da traqueia (fig. 14) é do tipo **pseudoestratificado cilíndrico ciliado,** sendo composto por células ciliadas (mais numerosas) e por células mucosas (caliciformes). Os dois tipos celulares trabalham em conjunto para condicionar e purificar o ar inspirado. As células caliciformes produzem o muco, sendo que este tem papel fundamental na umidificação do ar e também serve como agente protetor e de purificação, uma vez que impurezas particuladas presentes no ar ficam aprisionadas no muco. Já as células ciliadas atuam como "escada rolante mucociliar", ou seja, o movimento ciliar desta células movem o muco para ser eliminado ou deglutido, impedindo que o muco repleto de impurezas entre no pulmão.

A membrana basal (fig. 14) da traqueia é espessa, sendo essa uma característica típica de epitélio da traqueia. Essa membrana consiste em fibras colágenas densamente compactadas, que se localizam imediatamente abaixo da lâmina basal epitelial.

A lâmina própria (fig. 14) é formada por tecido conjuntivo frouxo típico com a presença expressiva de linfócitos, sendo possível observar essas células infiltrando no epitélio. Além dos linfócitos, também observa-se plasmócitos, mastócitos, eosinófilos e fibroblastos presentes na lâmina própria. Intercalada com as fibras colágenas do tecido conjuntivo frouxo, há também fibras elásticas. Essas fibras se concentram no encontro entre a lâmina própria e a submucosa formando uma membrana elástica, esta membrana marca o limite entre a mucosa e submucosa.

Figura 14: Mucosa e Submucosa da Traqueia

(Ep) - Epitélio da traqueia

(cc) - Células caliciformes

(MB) - Membrana Basal

(LP) - Lâmina Própria

(SM) - Submucosa

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Submucosa

A submucosa (fig. 14) da traqueia é constituída por um tecido conjuntivo relativamente frouxo, semelhante a lâmina própria, oque frequentemente dificulta a identificação de seus limites. Na submucosa, também observa-se glândulas seromucosas compostas por ácinos secretores de muco com meia luas serosas. A camada submucosa termina na região em que as fibras de tecido conjuntivo associam-se ao pericôndrio da camada cartilaginosa.

Camada Cartilaginosa

A camada cartilaginosa (fig. 13) é composta pelos anéis de cartilagem hialina em formato de C, nos humanos o número de anéis varia de 16 a 20. Com o envelhecimento a cartilagem hialina desta camada pode ser substituída por tecido ósseo, o que ocasiona a perda de elasticidade da traqueia.

Adventícia

A adventícia consiste da camada mais externa da traqueia e tem por função ligar a traqueia às estruturas adjacentes situadas no pescoço e no mediastino. Essa camada é constituída por tecido conjuntivo frouxo.

BRÔNQUIOS

Como falado anteriormente, a traqueia -Base da Árvore Traqueobronquial- (fig. 13 e 15) termina bifurca na altura do ângulo do esterno formando brônquios principais (fig. 13), nomeados de brônquios principais direito e esquerdo devido às grandes diferenças físicas entre eles. Os brônquios principais são chamados de brônquios primários, ao entrarem no hilo do pulmão os brônquios primários se dividem nos brônquios lobares (secundários), que suprem os lobos. O brônquio direito se divide em 3 brônquios lobares e o esquerdo em 2 brônquios lobares. Os brônquios lobares ainda se ramificam em brônquios segmentares (terciários).

Um brônquio segmentar e o parênquima pulmonar por ele suprido constituem um segmento broncopulmonar (Figura 16). Os segmentos possuem, cada um, suprimento sanguíneo e septos de tecido conjuntivo, formando subunidades anatômicas.

No início, os brônquios possuem a histologia semelhante à da traqueia, conforme os brônquios se ramificam e tornam-se intrapulmonares, a histologia se modifica e o diâmetro diminui. Dessa forma, os brônquios principais possuem a estrutura igual à da traquéia: mucosa, submucosa, cartilaginosa e adventícia.

Após a entrada do brônquio no hilo pulmonar, os brônquios se tornam intrapulmonares e associado a isso a parede dos brônquios recebe uma camada de músculo liso (fig. 17). Outra mudança associada a ramificação dos brônquios é a redução da quantidade de cartilagem acompanhada do aumento da camada muscular. Sendo assim, a parede dos brônquios é formada por 5 camadas:

Mucosa (fig. 18) **:** composta pelo epitélio pseudoestratificado similar ao da traqueia, membrana basal muito presente nos brônquios primários mas que diminui abruptamente a partir dos brônquios secundários e lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo;

Muscular (fig. 18)**:** camada contínua de músculo liso, sendo mais evidente nos primeiros ramos brônquicos;

Submucosa (fig. 18)**:** composta por tecido conjuntivo frouxo, sendo possível observar algumas glândulas nos brônquios de maior calibre;

Adventícia(fig. 17)**:** composta por um tecido conjuntivo relativamente denso não modelado, que liga os brônquios às estruturas adjacentes como a artéria pulmonar e o parênquima pulmonar.

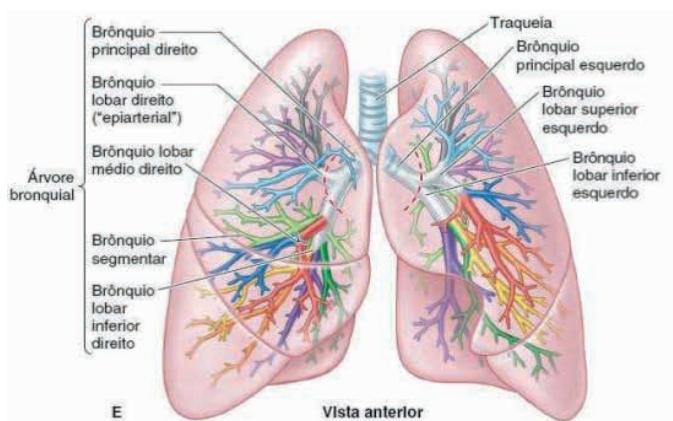
Figura 15: Árvore bronquial

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

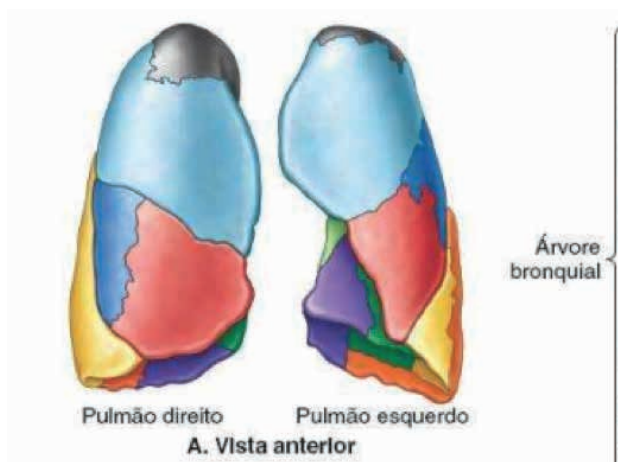
Figura 16: Segmentação brônquica

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

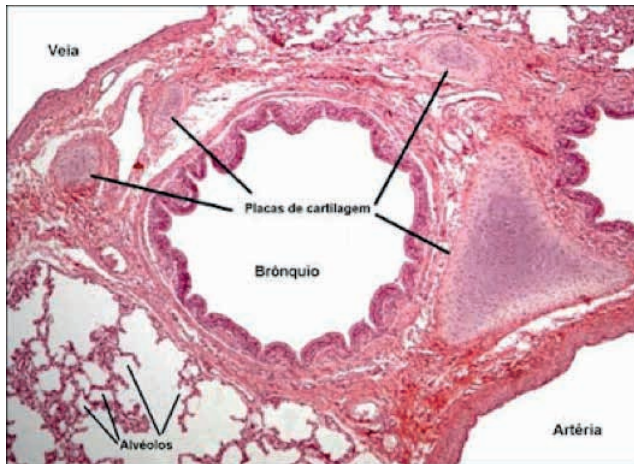
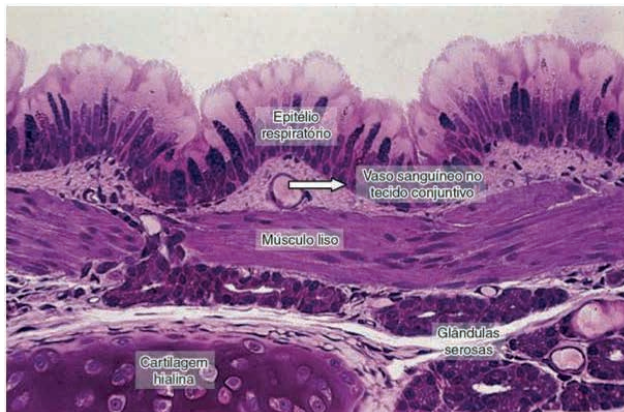
Figura 17: Estrutura histológica de um brônquio

Fonte: ROSIVALDO VET. 2012

Figura 18: Camadas de um brônquio

Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

BRONQUÍOLOS TERMINAIS E RESPIRATÓRIOS, DUCTOS ALVEOLARES, SACOS ALVEOLARES E ALVÉOLOS

No parênquima do pulmão, o brônquio segmentar se ramifica em brônquios subsegmentares, e este dá origem aos bronquíolos. Tal transição implica a perda de cartilagem e aumento de fibras elásticas. Essa segmentação dá origem ao que se denomina lóbulo e ácino pulmonar (Fig. 19 e 20).

Figura 19: Segmentação histológica da árvore brônquica

1 Pequeno brônquio
Epitélio colunar ciliado pseudoestratificado com células caliciformes

Placa de cartilagem

2 Bronquíolo
Epitélio colunar ciliado pseudoestratificado com pouca ou nenhuma célula caliciforme

3 Bronquíolo terminal
Epitélio cuboide ciliado com *club cells* (células de Clara)

Alvéolos

Feixes de músculo liso
A contração do músculo liso diminui o lúmen do brônquio.
A estimulação do sistema nervoso parassimpático (nervo vago) produz a contração do músculo liso.
A estimulação do sistema nervoso simpático inibe a contração do músculo liso.

2 Bronquíolos
À medida que os bronquíolos reduzem o seu diâmetro, o epitélio colunar ciliado pseudoestratificado diminui de altura para se tornar finalmente ciliado simples de colunar a cuboide nos bronquíolos terminais.
Os bronquíolos não possuem cartilagem e glândulas submucosas, mas algumas células caliciformes podem ser encontradas nas partes iniciais. A lâmina própria é composta de músculo liso e fibras elásticas e colágenas.

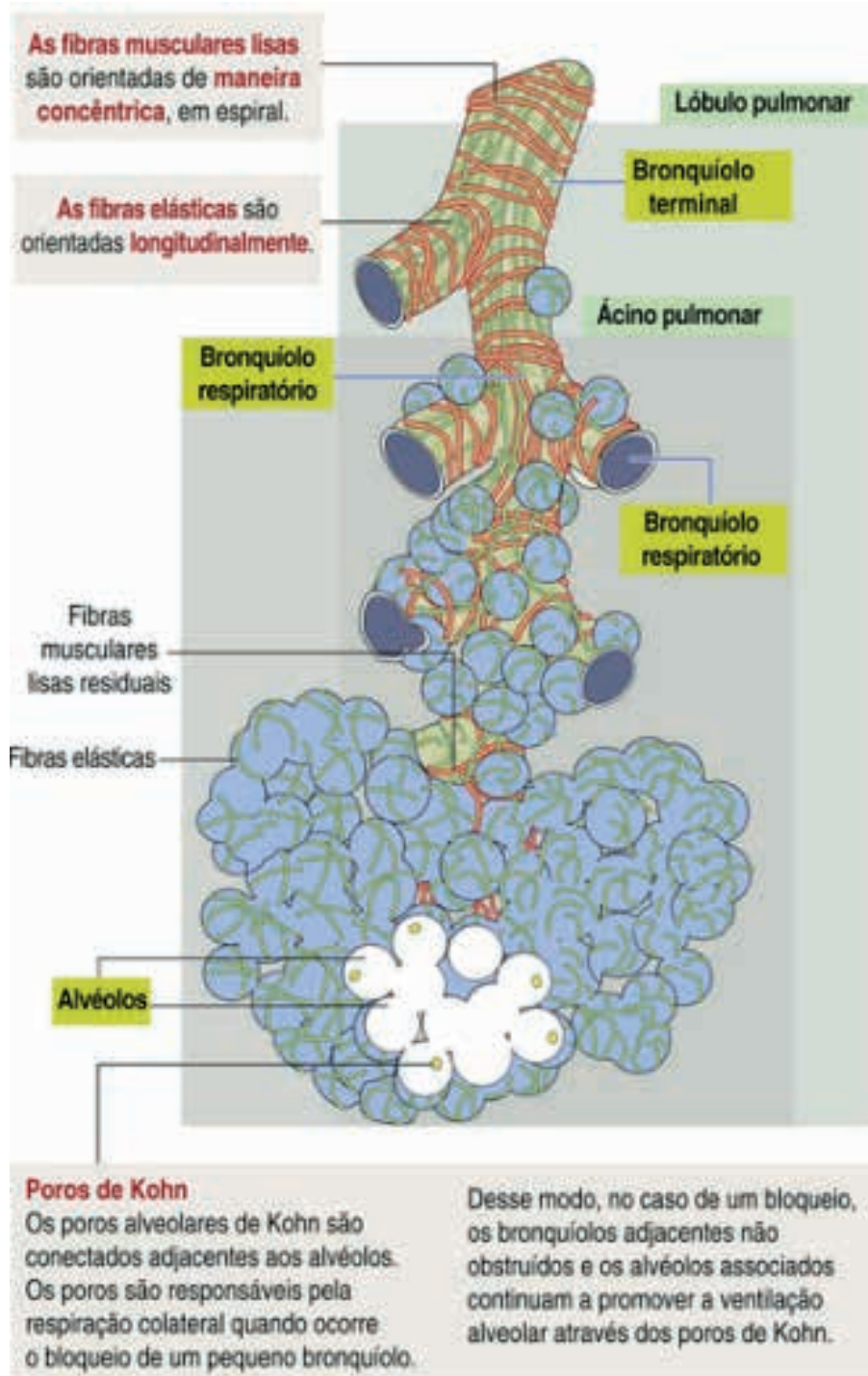
3 Bronquíolos terminais
Os bronquíolos terminais originam os bronquíolos respiratórios. Os bronquíolos terminais são revestidos por um epitélio cuboide ciliado com *club cells*.

Projeção alveolar

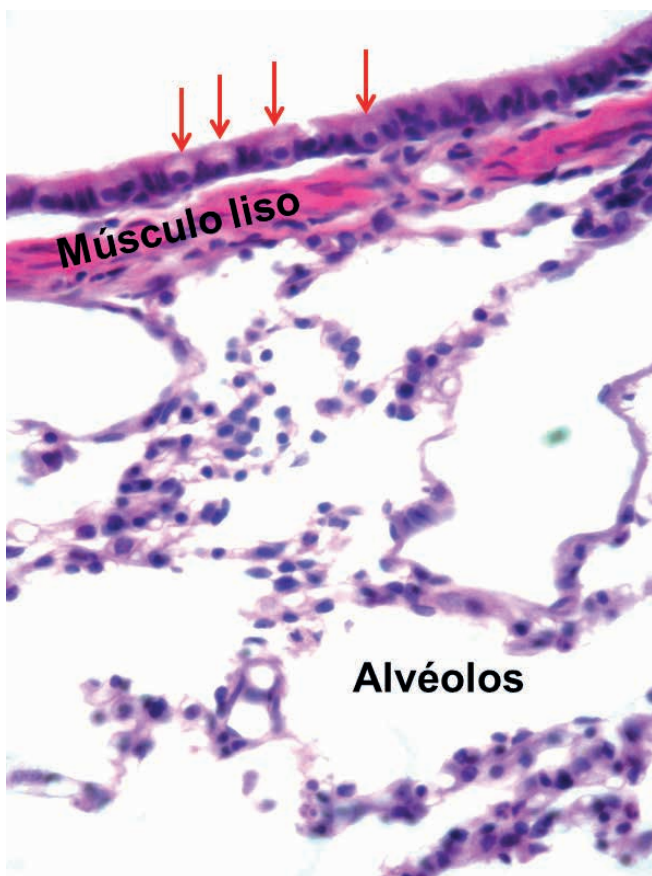
4

4 Bronquíolos respiratórios
A presença de projeções alveolares interrompe a continuidade da parede do bronquíolo.
O epitélio cuboide baixo é substituído descontinuamente por células epiteliais alveolares escamosas do tipo I.

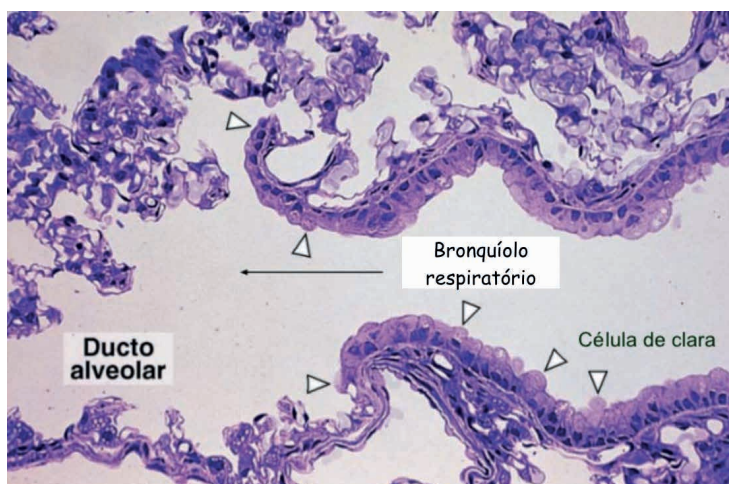
Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Figura 20: Segmentação pulmonar

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

À medida que os bronquíolos ficam mais estreitos, o epitélio colunar ciliado pseudoestratificado que o reveste reduz sua altura, de modo que passa a se tornar um epitélio simples colunar, e posteriormente cuboide. Sua lâmina própria é rica em músculo liso, fibras colágenas e elásticas.Os bronquíolos não possuem glândulas mucosas, assim como cartilagens, contudo, algumas células caliciformes podem ser encontradas em suas ramificações iniciais (Fig. 21). Conforme a segmentação ocorre, têm-se os bronquíolos terminais, que são revestidos com epitélio cuboide ciliado, com presença de células da Clara.

Figura 21: Corte histológico de pulmão evidenciando células caliciformes (setas vermelhas) e músculo liso em bronquíolo pré-terminal

Fonte: HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Respiratório.

As células da Clara (*club cells*) não são ciliadas e possuem domínio apical dilatado (Fig. 22). Possuem a função de revestir e proteger o epitélio do bronquíolo, sobretudo caso haja lesão das vias aéreas, o que faz com que essas células se proliferem e migrem para repor as células alveolares lesadas (tal processo é denominado bronquiolização alveolar). Além disso, elas produzem proteínas de surfactantes (SP-A e SP-D), que regulam o transporte de íons de cloro por meio de um canal regulador de condutância transmembranar de fibrose cística. Somado a isso, elas também são responsáveis pela produção de monômeros de mucina MUC5AC e MUC5B, polímeros no muco da via aérea, e proteínas secretórias anti-inflamatórias (CCSP). Ademais, lesões crônicas ocorridas nas vias aéreas inibem o reparo epitelial bronquiolar normal, devido à um declínio de células da Clara e dos níveis de CCSP.

Figura 22: Ramificação bronquiolar e evidenciação das Célula de Clara

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Respiratório, 2024

Após os bronquíolos terminais, têm-se os bronquíolos respiratórios, que originam as projeções que formam os alvéolos. O epitélio cubóide é substituído por células alveolares escamosas tipo I (Fig. 23). O bronquíolo terminal, associado ao parênquima pulmonar que o reveste, constitui o lóbulo pulmonar. Um lóbulo pulmonar comporta: bronquíolos, ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos. (Fig. 24).

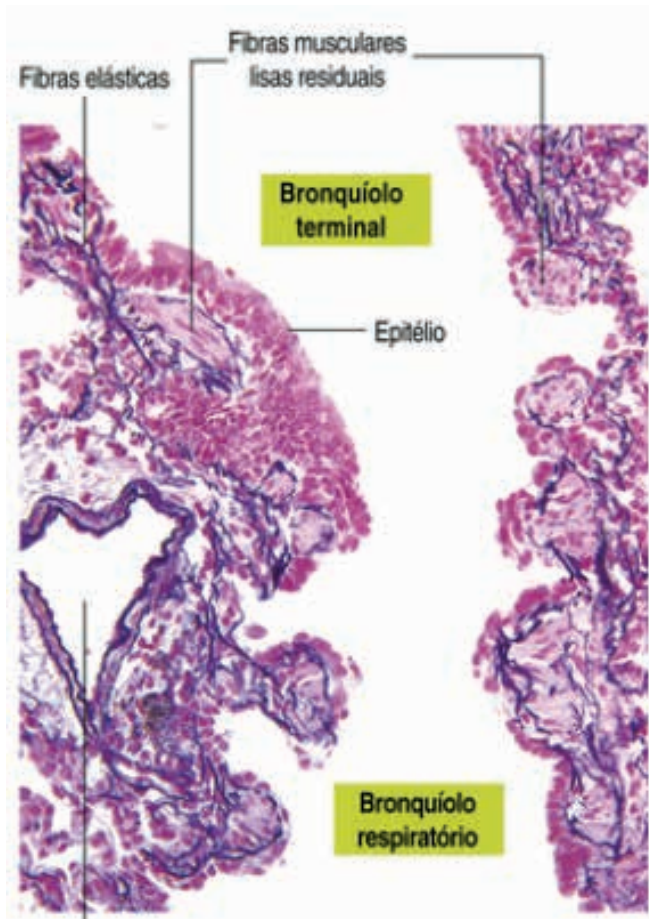
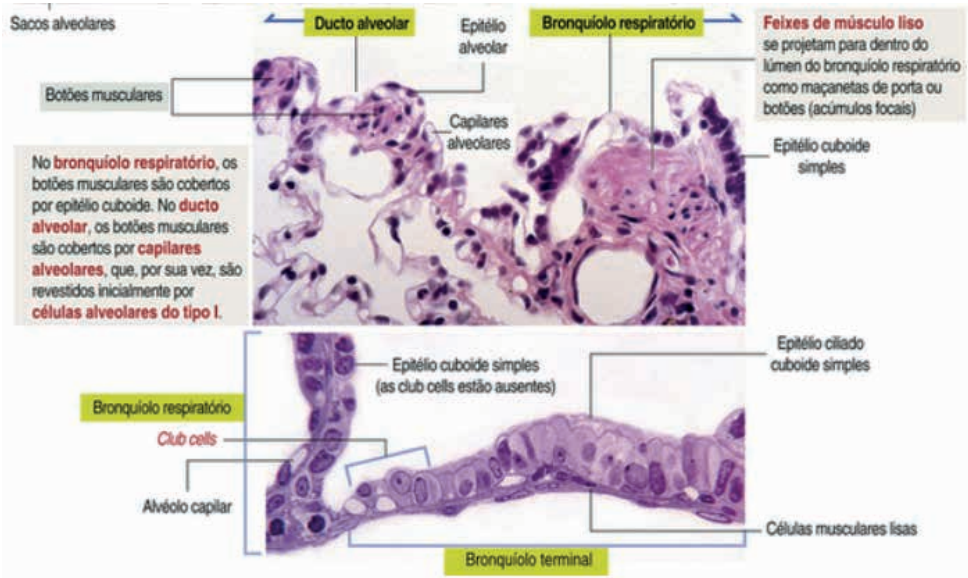
Figura 23: Transição do bronquíolo terminal para o respiratório

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Figura 24: Composição de um lóbulo pulmonar, com ducto alveolar, saco alveolar e alvéolo

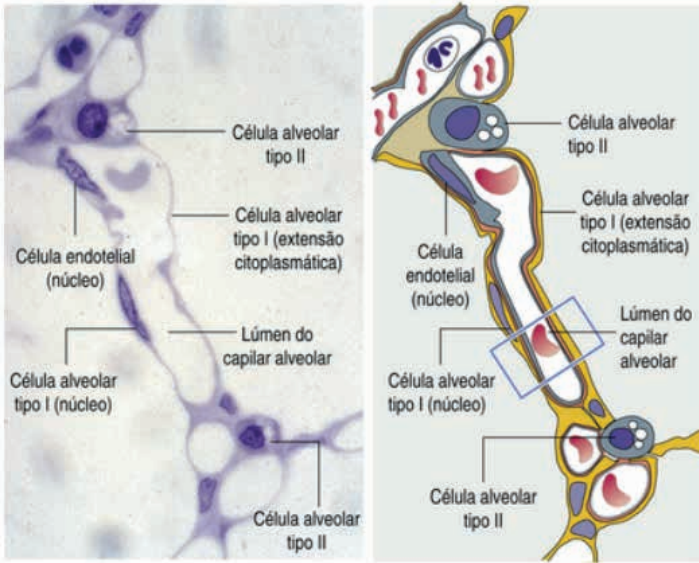
Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

O ácino pulmonar é a unidade funcional do pulmão, formada pelos bronquíolos respiratórios, ou seja, é a área responsável pelas trocas gasosas. Assim sendo, os ácinos são subcomponentes de um lóbulo. O bronquíolo respiratório é a parte inicial do ducto alveolar, formado por feixes de músculo liso e fibras elásticas dispersas. Na porção distal do ducto alveolar, o epitélio passa a ser revestido por células epiteliais alveolares tipo I. Os ductos alveolares ramificam-se em sacos alveolares, que são compostos por alvéolos. (Fig. 25)

Fig. 25: Transição para bronquíolo respiratório

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

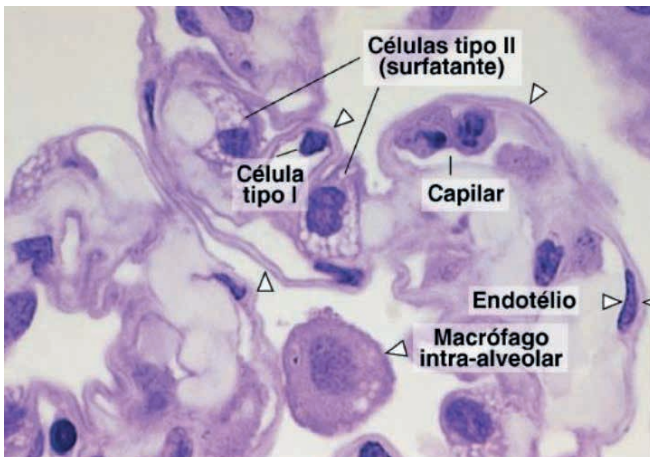
Cada alvéolo possui capilares revestidos por células epiteliais escamosas simples, que formam a barreira hematoaérea. Além dos capilares, o interstício que compõe o septo alveolar é formado por fibras elásticas e colágenas, produzidos por fibroblastos, que nessa região, são denominados células septais. Não há tecido conjuntivo na parede dos capilares, de modo a permitir a formação de uma área delgada que facilite as trocas gasosas.

As trocas gasosas ocorrem por difusão passiva pela barreira hematoaérea, formada por células alveolares tipo I (escamosas), uma lâmina basal dupla (sintetizada pelas células alveolares tipo I e endoteliais) e pela membrana plasmática dos eritrócitos. As células alveolares tipo II (poligonais, vacuoladas) ajudam no processo de troca gasosa por meio da produção de surfactante, um complexo formado por fosfolipídios, colesterol e proteínas, que impede o colabamento dos alvéolos e reduz sua tensão superficial (Fig. 26).

Figura 26: Barreira hematoaérea e suas células

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Além disso, os septos alveolares também são formados por macrófagos alveolares, também chamados células de poeira, que podem se mover entre o espaço alveolar e o interstício (Fig. 27). Eles removem o surfactante degradado, além de fagocitar compostos de sílica, magnésio, dentre outros (corpos de asbestos). Somado a isso, têm-se as células dendríticas, que monitoram os antígenos, os capturam, processam, e os apresentam aos linfócitos T.

Figura 27: Corte histológico evidenciando células alveolares, capilares, endotélio e macrófago

Fonte:https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/sistema-respiratorio/

PULMÃO

Os pulmões são os principais órgãos do sistema respiratório, localizados na caixa torácica (Fig. 28)são compostos por um ápice, base, face diafragmática (côncava e que apoia-se no diafragma e constitui a base), face costal (convexa) e mediastinal (côncava e associada ao mediastino médio) e margens (inferior, anterior e posterior).Além disso, há a presença de lobos definidos pelas fissuras, o pulmão direito ,maior, é dotado das fissuras horizontal e oblíqua, por isso apresenta três lobos- inferior,médio e superior- já o pulmão esquerdo tem apenas uma fissura oblíqua e por isso só tem dois lobos, o inferior e o superior (Figura 29). Cada pulmão apresenta um **hilo,** uma passagem presente na face mediastinal e que é relacionado com a raiz pulmonar (Figura 30), um conjunto de estruturas - artéria e veias pulmonares, artérias e veias brônquicas, brônquio principal, vasos do sistema linfático e nervos- que ajudam a sustentar o órgão no mediastino.

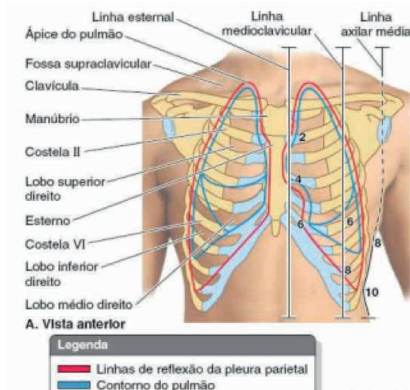
Figura 28: Pulmão e sua relação com a caixa torácica

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

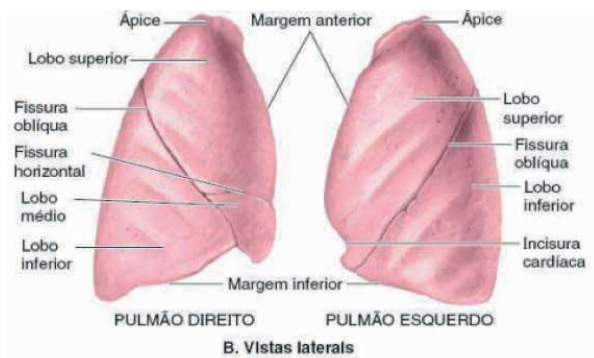
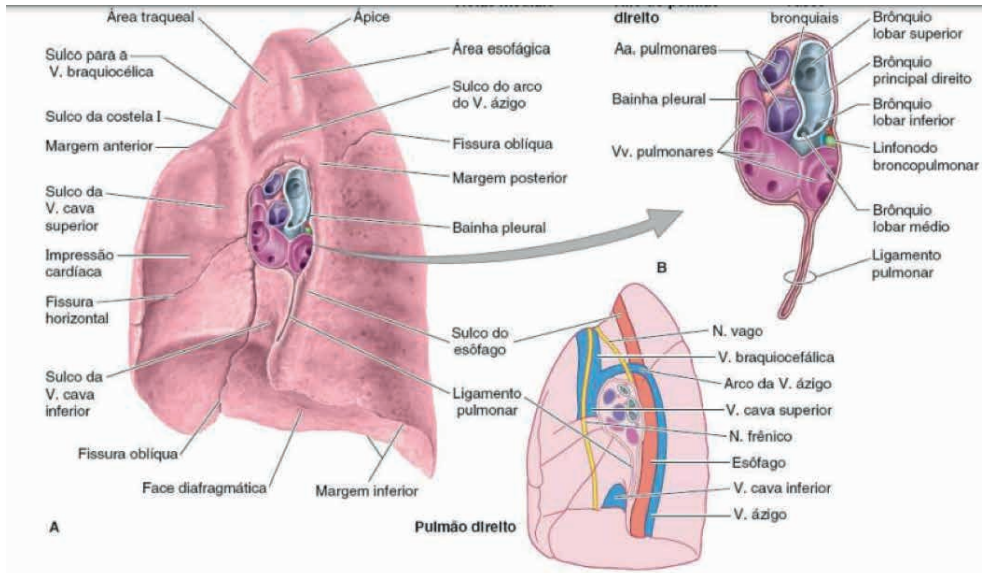
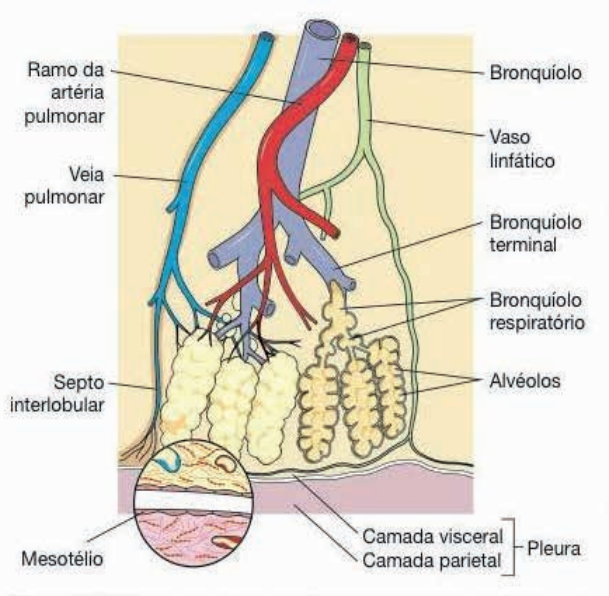
Figura 29: Divisões anatômicas do pulmão

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 30: Pulmão evidenciando o hilo pulmonar

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

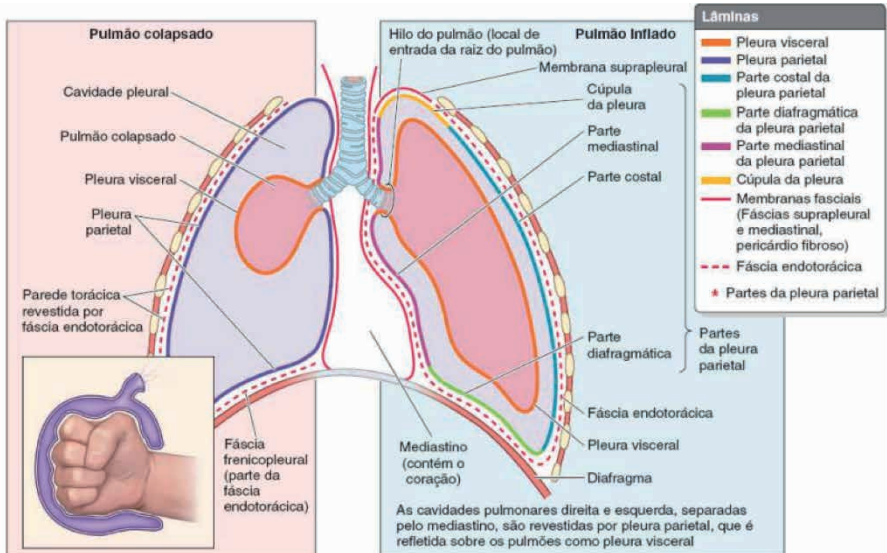
O pulmão é composto pelo seu parênquima, ou seja, porção que exerce a principal função do órgão e pelo estroma, ou seja, os tecidos de sustentação, como os septos pulmonares e a pleura.

A pleura (fig. 31) é a membrana serosa que envolve o pulmão, constituída por dois folhetos: o folheto parietal (fig. 31), o folheto visceral (Fig. 31). A Pleura Parietal reveste a cavidade pulmonar e é dividida de acordo com estruturas que faz relação (Diafragmática, Costal e Mediastinal), além disso, a parte superior da mediastinal e costal formam a **cúpula da pleura (**Fig. 32**),** que recobre o ápice pulmonar. A Pleura Visceral é aderida à superfície pulmonar e com aspecto escorregadio,não sendo possível separá-la do tecido pulmonar durante a dissecação. Estes folhetos mantêm continuidade na região do hilo pulmonar. Ambos os folhetos são compostos por mesotélio e uma fina camada de tecido conjuntivo, que contém fibras colágenas e elásticas.

As fibras elásticas presentes no folheto visceral prolongam-se até o parênquima pulmonar. Esses dois folhetos demarcam, para cada pulmão individualmente, uma cavidade que é completamente revestida pelo mesotélio. Em circunstâncias normais, essa cavidade pleural é virtual, contendo apenas uma película de líquido que funciona como um lubrificante. Isso possibilita um deslizamento suave entre os dois folhetos durante os movimentos respiratórios, permite que tenha coesão entre pulmão e caixa torácica e impede qualquer atrito entre o mesotélio visceral e o parietal.

Figura 31: Imagem esquemática da pleura pulmonar

Ramo da artéria pulmonar
Veia pulmonar
Septo interlobular
Mesotélio
Bronquíolo
Vaso linfático
Bronquíolo terminal
Bronquíolo respiratório
Alvéolos
Camada visceral
Camada parietal
Pleura

Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

Figura 32: Lâminas pulmonares em comparação com pulmão colapsado e inflado

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Vascularização

Artérias pulmonares, com origem no tronco pulmonar, trazem sangue pouco oxigenado para os pulmões, após se tornarem parte da raiz pulmonar se dividem em Artérias Lobares Secundárias. Essas que são constituídas por artérias lobares superiores, surgem anteriormente à passagem pelo hilo, artéria lobar inferior e intermédia. Posteriormente, as secundárias se dividem em Artérias Segmentares Terciárias, que suprem os segmentos broncopulmonares Figura 33). As Veias Pulmonares levam o sangue oxigenado do pulmão para o Átrio Esquerdo, e suas tributárias recebem os mesmo nomes correspondentes às artérias citadas anteriormente. Tal circulação é associada ao trabalho pulmonar de trocas gasosas, porém assim como outras estruturas, o pulmão precisa de vasos para suas homeostasia, garantida pelas artérias e veias bronquiais. As Artérias Bronquiais Esquerdas (Figura 34) são um ramo da Aorta, enquanto que a Artéria Bronquial Direita tem origens variadas, podendo ser a partir de vasos intercostais, Aorta ou até mesmo da Artéria Brônquica Esquerda, essas duas artérias destacadas são responsáveis pela irrigação da Pleura Visceral (Pleura Parietal é irrigada por vasos torácicos), tecido pulmonar e componentes da raiz pulmonar. Os ramos bronquiais seguem até os bronquíolos respiratórios, onde podem ocorrer anastomoses com ramos das artérias pulmonares. A drenagem é realizada pelas Veias Bronquiais (Figura 35), a Veia Bronquial Esquerda tem duas veias como possibilidade de drenagem, hemiázigo acessória ou para a intercostal superior direita, já a Veia Bronquial Direita tributa para a veia ázigo. É importante comentar que parte do sangue que chega com as artérias bronquiais é drenado pelas veias pulmonares (Como o proveniente da Pleura Visceral), isso porque nas proximidades da área peri-hilar pulmonar, as veias advindas da pleura visceral e ramos bronquiais ,que drenam regiões periféricas, fazem a drenagem para as componentes das veias pulmonares que irão levar o sangue oxigenado, agora, com uma pequena parcela composta por sangue com baixa oxigenação, para o coração.

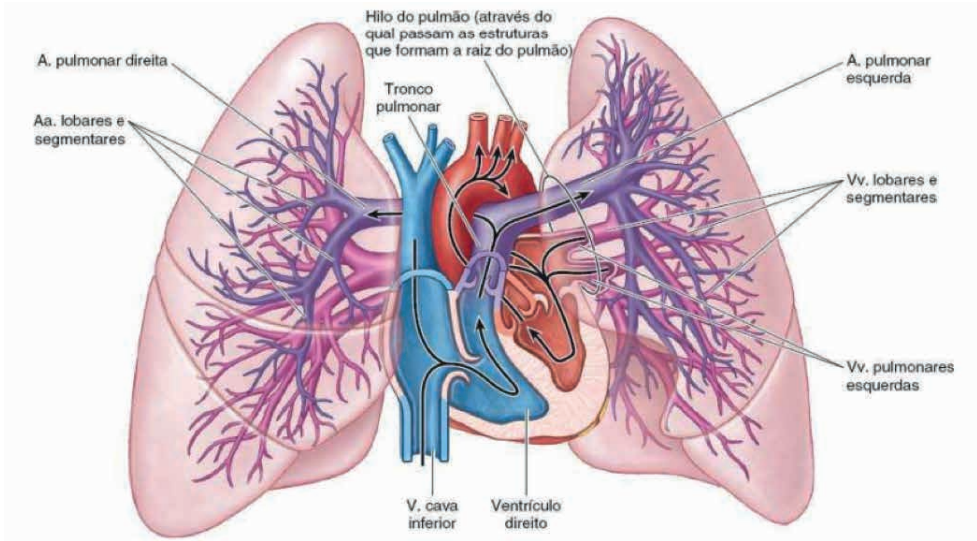
Figura 33: Vascularização pulmonar

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

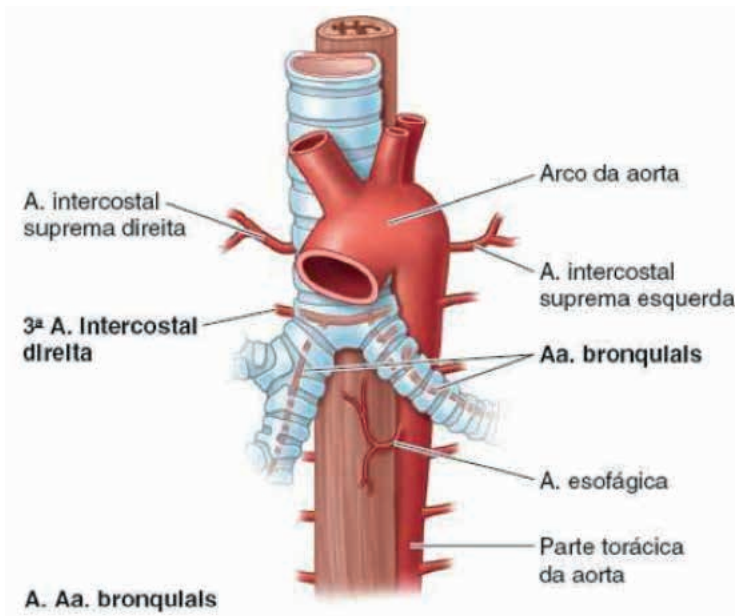
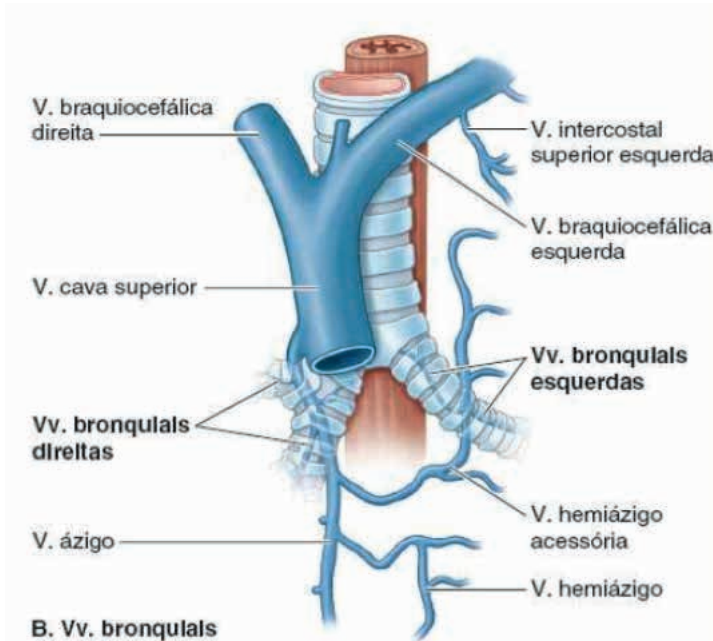
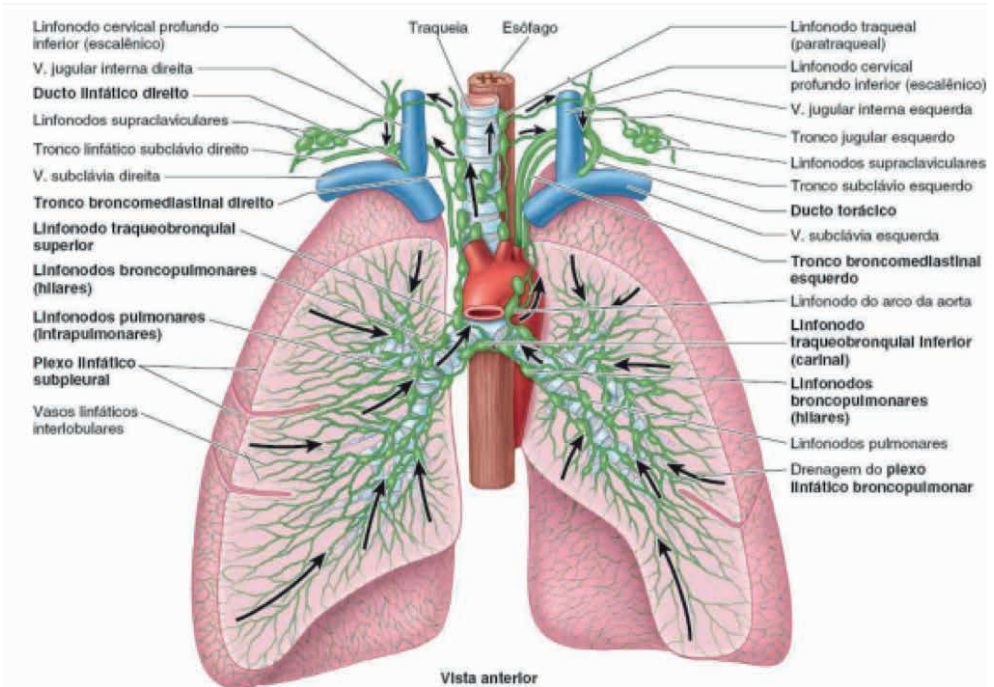
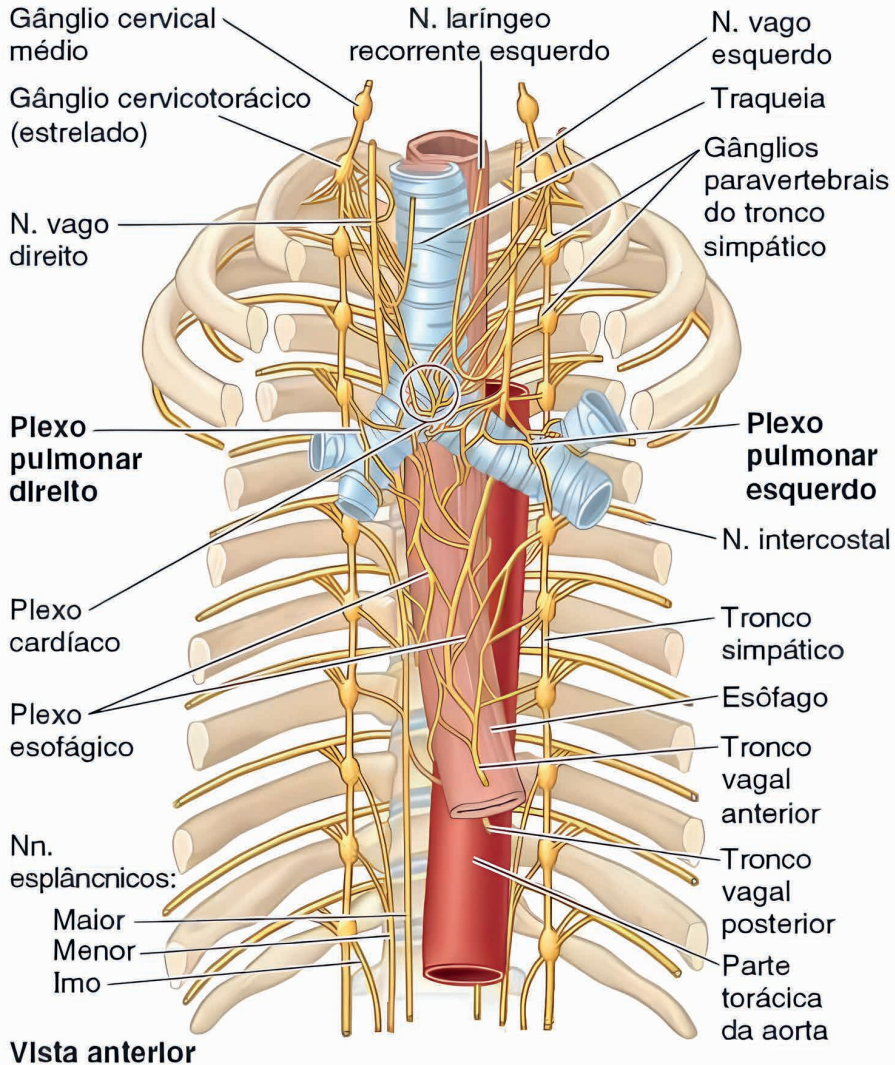
Figura 34: Relação da traqueia com o arco aórtico

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Figura 35: Relação da traqueia com a veia cava superior

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

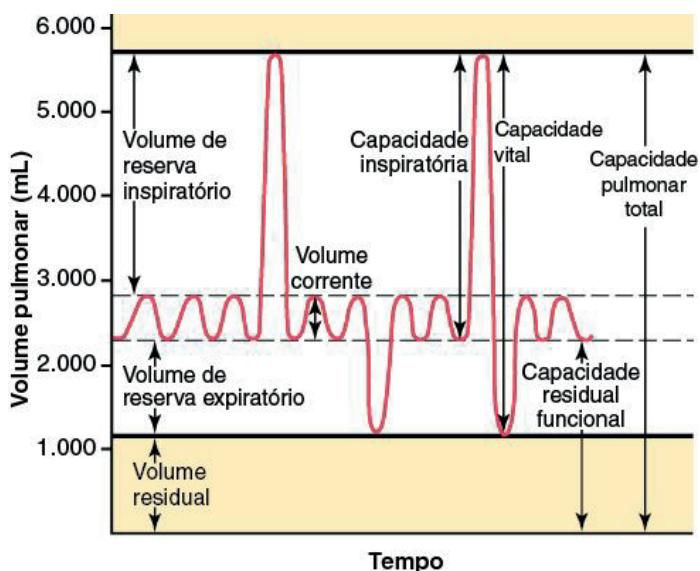
A drenagem linfática é realizada por dois plexos, o **Plexo Linfático Superficial** que fica responsável pela pleura visceral (Pleura Parietal tem a linfa drenada por linfonodos torácicos) e o tecido do pulmão, e o **Plexo Linfático Profundo** que atende as estruturas da raiz pulmonar. A linfa desses plexos é drenada para os linfonodos broncopulmonares, que drenam para os linfonodos traqueobronquiais com posterior drenagem para os mais importantes troncos linfáticos para órgãos torácicas, os **Troncos Linfáticos Broncomediastinais** (Figura 36).

Figura 36: Estrutura linfonodal do sistema respiratório

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A inervação pleural e pulmonar é realizada pelo **Plexo Pulmonar** (Figura 37), com componentes, simpáticos e parassimpáticos e aferentes viscerais. As fibras simpáticos tem origem nos Gânglios Simpáticos Paravertebrais dos Troncos Simpáticos, e tem a função relacionada com a broncodilatação, inibição da ação dos pneumócitos do tipo II e, por fim, promovem a vasoconstrição de vasos do pulmão. Já as fibras parassimpáticas são ramos do Nervo Vago,e estão ligadas à broncoconstrição, estímulo à ações secretomotoras e vasodilatação dos vasos do pulmão. Quando se trata de fibras viscerais, essas são divididas em reflexivas e nociceptivas, as reflexivas tem origem no gânglio sensitivo do Nervo Vago e que levam ,no mesmo sentido das fibras parassimpáticas, informações como a assimilação do estiramento muscular nos brônquios. As fibras nociceptivas, fazem um diferente trajeto de acordo com a região inervada, fibras responsáveis pela traqueia seguem o mesmo sentido das fibras parassimpáticas em direção ao gânglio sensitivo do Nervo Vago, já as fibras que inervam os brônquios e a Pleura Visceral -A inervação da Pleura Parietal é derivado do Nervo Frênico e Intercostais- e seguem a via simpática até alcançarem componentes dos nervos espinhais torácicos superiores.

Figura 37: Inervação

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

Figura 38: Alterações no volume pulmonar

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Nosso pulmão apresenta 4 volumes que quando somados são iguais ao volume máximo que os pulmões podem expandir. São eles (figura 38):

- O volume corrente (VC) é o volume de ar inspirado ou expirado, em cada respiração normal;
- O volume de reserva inspiratório (VRI) é o volume extra de ar que pode ser inspirado, além do volume corrente normal, quando a pessoa inspira com força total;
- O volume de reserva expiratório (VRE) é o máximo volume extra de ar que pode ser expirado na expiração forçada, após o final de expiração corrente normal;
- O volume residual (VR) é o volume de ar que fica nos pulmões, após a expiração mais forçada;

Ao descrever os eventos no ciclo pulmonar, algumas vezes, é desejável considerar dois ou mais volumes combinados. Tais combinações são chamadas **capacidades pulmonares**.

- A capacidade inspiratória (CI) é igual ao volume corrente mais o volume de reserva inspiratório. Essa capacidade é a quantidade de ar (cerca de 3.500 mililitros) que a pessoa pode respirar, começando a partir do nível expiratório normal e distendendo os pulmões até seu máximo.

- A capacidade residual funcional (CRF) é igual ao volume de reserva expiratório mais o volume residual. Essa capacidade é a quantidade de ar que permanece nos pulmões, ao final da expiração normal (cerca de 2.300 mililitros);
- A capacidade vital (CV) é igual ao volume de reserva inspiratório mais o volume corrente mais o volume de reserva expiratório. Essa capacidade é a quantidade máxima de ar que a pessoa pode expelir dos pulmões, após primeiro enchê-los à sua extensão máxima e, então, expirar, também à sua extensão máxima (em torno de 4.600 mililitros).
- A capacidade pulmonar total (CPT) é o volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço (cerca de 5.800 mililitros); é igual à capacidade vital mais o volume residual.

Espaço morto anatômico: o volume de gás contido nas vias respiratórias de condução (do nariz aos bronquíolos terminais) corresponde ao espaço morto anatômico. Logo, não há trocas gasosas nesse segmento das vias respiratórias.

Espirometria

Trata-se de um exame para se investigar a dispneia e distúrbios ventilatórios. Durante o exame o paciente irá inspirar ao máximo em um aparelho, sem hesitação, e, em seguida, irá realizar uma expiração forçada por pelo menos 6 segundos. A partir disso, o exame me dará alguns resultados, como o de capacidade vital forçada (CVF), o de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1); e a partir desses parâmetros, estabelecer uma relação VEF1/CVF.

MECÂNICA RESPIRATÓRIA

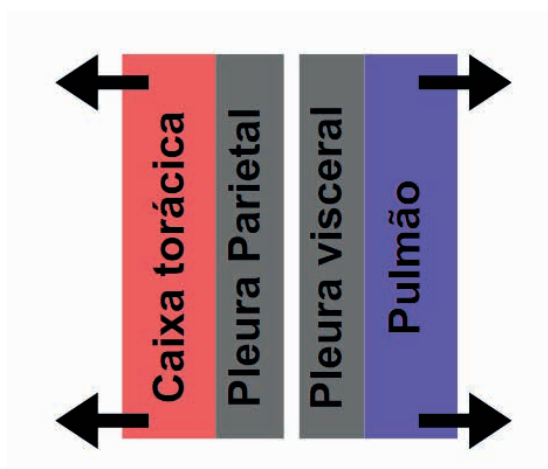
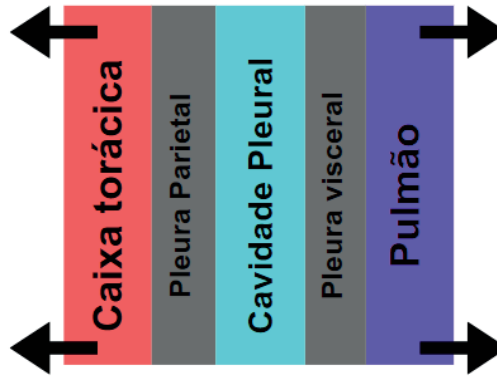
Músculos da Respiração - Inspiração e expiração

O ciclo respiratório é composto por dois processos, o de inspiração e o de expiração. No que diz respeito à inspiração, quando um estímulo é gerado, os músculos da inspiração (diafragma e intercostais externos) se contraem. A contração do diafragma "puxa" a face inferior dos pulmões para baixo, o que aumenta o volume pulmonar. A contração dos mm. intercostais externos eleva as costelas, o que aumenta o volume da caixa torácica, o que reduz a pressão do ar no interior dos alvéolos, assim, pelo fato da pressão atmosférica ser maior que a pressão no interior dos alvéolos, o ar sai da atmosfera e entra nos pulmões. Entretanto, em algumas situações, como a de insuficiência respiratória, esse processo de inspiração é forçado, o que torna necessária a ação de outros músculos além dos que já foram mencionados como os mm. escalenos, esternocleidomastóideo, serrátil anterior, grande dorsal, trapézio e peitoral maior; para garantir uma eficiência desse processo. Com o término da inspiração, ocorre a expiração, durante esse fenômeno, que é um processo

passivo, não havendo uso de nenhuma musculatura, ocorre apenas o relaxamento do diafragma e do músculo intercostal externo, de modo a reduzir o volume da caixa torácica e dos pulmões, o que eleva a pressão no interior dos alvéolos, possibilitando a saída de ar dos interior dos pulmões para a atmosfera. Contudo, em alguns casos, pode ocorrer de você ter que fazer uso da musculatura acessória, composta pelos mm. abdominais (principalmente o reto abdominal, também podendo envolver os oblíquos) e intercostal interno.

Propriedades Especiais dos Pulmões e Parede Torácica

Os pulmões e a caixa torácica apresentam algumas propriedades especiais. Os pulmões estão cobertos pela pleura visceral (que é uma serosa) a qual se rebate recobrindo a face interna da caixa torácica, aqui essa pleura passa a se chamar parietal. Ou seja, é a mesma pleura, entretanto, a parte que recobre o pulmão é chamada de visceral, já a que recobre a face interna da caixa torácica é a parietal. Entre a pleura visceral e parietal, temos a cavidade pleural, que é composta por um líquido que possibilita que uma pleura deslize sobre a outra, além de produzir uma pressão pleural que é sempre negativa. Mas por quê isso existe? O pulmão, em sua composição, é repleto de fibras elásticas, que fazem com que ele tenha a tendência de se retrair. Já a parede torácica, é composta, principalmente, por músculos, ossos e tecido conjuntivo, que são estruturas que tendem a se expandir (figura 39). Assim, para que fique um sistema que trabalhe em conjunto e que seja isolado do meio externo, faz-se necessária essa organização.

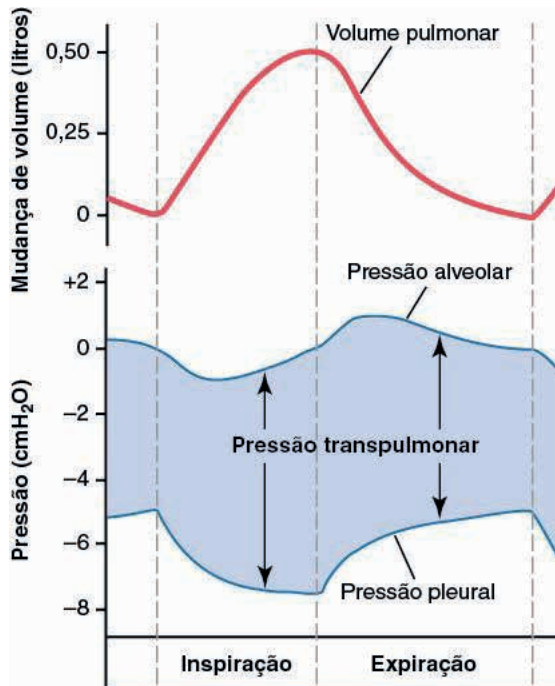
Figura 39 - Demonstração da cavidade pleural

Fonte: Elaborado pelos autores.

Pressão alveolar: Trata-se da pressão no interior dos alvéolos que é negativa durante a inspiração e positiva durante a expiração.

Pressão pleural: Trata-se da pressão exercida pela cavidade pleural, sendo sempre negativa, em casos não patológicos.

Pressão transpulmonar: É a diferença entre a pressão alveolar e a pressão pleural.

Observe (figura 40) que durante a inspiração, há, inicialmente, uma redução da pressão alveolar, e a medida que o ar vai entrando, essa pressão aumenta; já a pressão pleural reduz, uma vez que durante a inspiração há a expansão da caixa torácica, o que aumenta cavidade pleural, tornando a pressão pleural ainda mais negativa. Já durante a expiração, a pressão alveolar torna-se ainda mais positiva, e depois vai reduzindo à medida que o ar vai saindo, e a pressão pleural fica menos negativa, uma vez que a caixa torácica está retornando a sua posição natural. Todas essas variações de pressão contribuem para que o ciclo respiratório aconteça adequadamente.

Figura 40 - Mudanças durante a respiração normal.

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Elastância: é a capacidade do nosso pulmão retornar a forma natural. Quanto tenho uma elastância baixa, com pouca força, o pulmão já se estira bem; entretanto, quando essa elastância é alta, é necessário mais força para fazer um estiramento mínimo, sendo necessário auxílio dos músculos respiratórios.

Complacência: é a capacidade do nosso pulmão de se estirar. Quanto tenho uma complacência alta, com pouca força, o pulmão já se estira bem; entretanto, quando essa complacência é baixa, é necessário mais força para fazer um estiramento mínimo, sendo necessário auxílio dos músculos respiratórios.

Surfactante: é a substância produzida pelos pneumócitos tipo II que reduz a tensão superficial nos alvéolos. Ele atua como um detergente; por ser anfipático (apresenta uma extremidade polar e outra apolar), a extremidade polar é atraída pelas moléculas de água e a apolar interrompe a atração de outras moléculas de água, reduzindo a tensão superficial. A perda de surfactante leva a redução da complacência pulmonar, áreas de atelectasia (colapso alveolar) e alvéolos cheios de líquido.

Trocas gasosas nos pulmões

O ar atmosférico que respiramos é uma mistura de gases, incluindo nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono e vapor de água em quantidades pequenas. Esses gases se movem aleatoriamente por difusão, impulsionados pelas forças de repulsão molecular. A difusão ocorre do local de maior para menor concentração. As moléculas em movimento geram pressão ao colidir com superfícies, como as paredes de um recipiente.

A pressão atmosférica ao nível do mar é 760 mmHg, o que indica a altura que a pressão do ar pode elevar uma coluna de mercúrio em um barômetro. A pressão diminui com a altitude. O ar alveolar nos pulmões é uma mistura do ar inspirado com maior vapor de água e CO2, que se difunde do sangue para os alvéolos. A pressão total de uma mistura de gases é a soma das pressões parciais individuais de cada gás.

As pressões parciais de O2 e CO2 nos alvéolos são aproximadamente constantes devido ao equilíbrio entre a quantidade inalada e difundida. O ar inspirado se mistura com os gases alveolares, formando a capacidade residual funcional (CRF) dos pulmões. Essa capacidade regula as concentrações de gases no sangue durante a respiração, prevenindo mudanças abruptas.

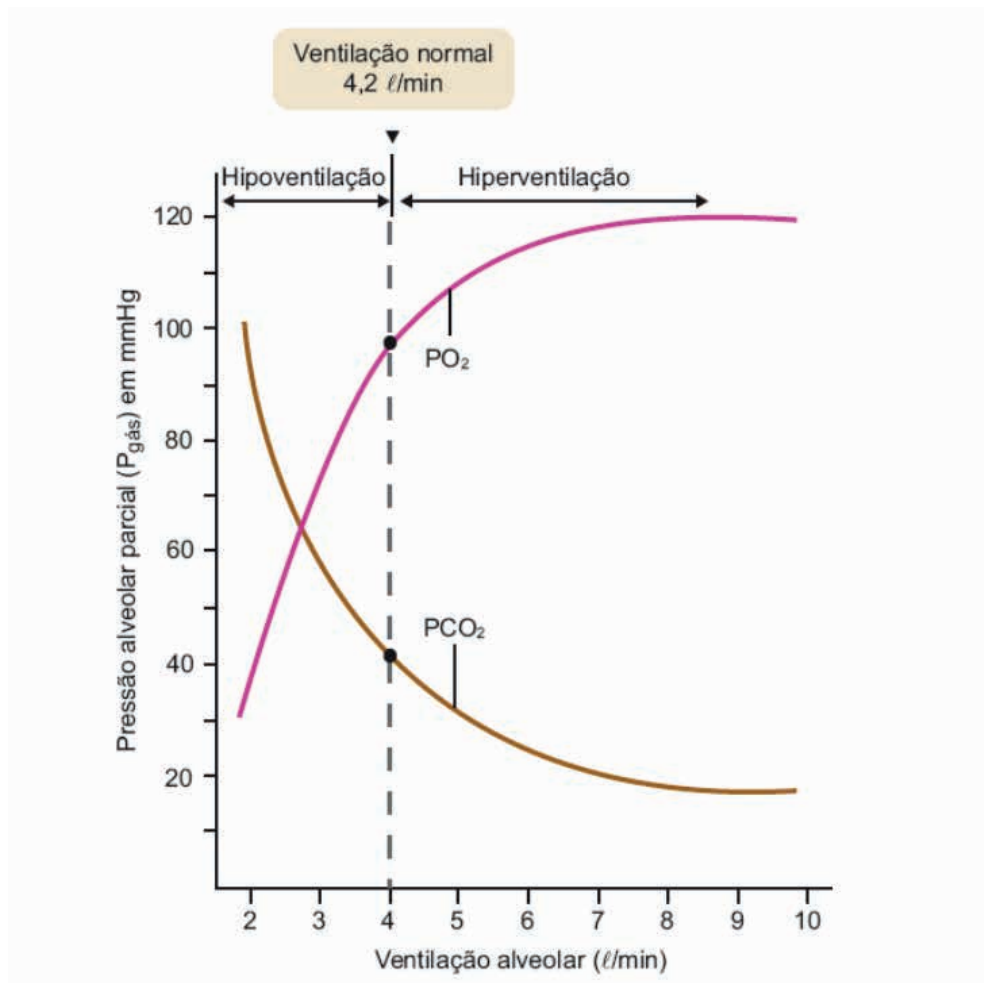
Alterações na forma como o ar é ventilado nos alvéolos têm uma forte influência nas pressões parciais de oxigênio (O2) e dióxido de carbono (CO2) dentro desses alvéolos. Quando ocorre hiperventilação, acontece um aumento na pressão de oxigênio e uma diminuição na pressão de dióxido de carbono nos alvéolos. Por outro lado, na hipoventilação, quando há uma quantidade menor de ar fresco entrando nos alvéolos, ocorre o oposto. A ventilação alveolar, que consiste na entrada e saída de ar nos pulmões, juntamente com a composição do ar inalado, são os dois principais fatores que influenciam as pressões parciais de O2 e CO2 nos alvéolos pulmonares (figura 41).

Essas variações no ambiente dos alvéolos são regidas por leis específicas que descrevem o comportamento dos gases. A Lei de Dalton das Pressões Parciais explica como a pressão total exercida por uma mistura de gases é a soma das pressões parciais individuais de cada gás na mistura. A Lei de Henry das Concentrações de Gases Dissolvidos, por sua vez, lida com a solubilidade dos gases em líquidos, como o sangue.

A composição do sangue venoso que retorna dos tecidos é caracterizada por uma baixa pressão de oxigênio (40 mmHg) e uma alta pressão de dióxido de carbono (47 mmHg). No entanto, após o processo de troca de gases nos alvéolos, o sangue arterializado que retorna ao coração esquerdo apresenta pressões de oxigênio e dióxido de carbono semelhantes às do ar alveolar (104 e 40 mmHg, respectivamente).

É importante lembrar que embora o sangue arterial sistêmico que é bombeado pelo ventrículo esquerdo e circula pelos tecidos tenha uma pressão de oxigênio ligeiramente menor (95 mmHg) em comparação com o ar alveolar, isso ocorre devido a um fluxo de shunt, uma pequena fração do fluxo venoso que não passa pelas áreas de troca de gases

nos pulmões e, portanto, não é oxigenado. Essa fração de sangue venoso é resultado da circulação brônquica e coronária, que fornecem sangue a regiões específicas dos pulmões e do coração, respectivamente.

Figura 41: Efeitos da alteração do padrão respiratório sobre as pressões parciais de oxigênio e gás carbônico.

Fonte: CURI, R; PROCÓPIO, J. Fisiologia Básica. 2ª edição. Guanabara Koogan, 2017.

Os alvéolos, comparáveis a balões unidos que possuem capacidade expansiva e contrátil com a respiração, possuem dimensões pequenas, aproximadamente 0,2 mm de diâmetro e suas paredes são extremamente finas, com espessura média de 0,6 mm (variando de 0,2 a 1,5 mm), compõem um ambiente altamente especializado. Essa estrutura compactada é essencial para a troca eficiente de gases durante a respiração.

Cada alvéolo é circundado por uma complexa rede de capilares, conhecidos como capilares alveolares. Esse arranjo proporciona uma área extensa de contato entre o ar presente nos alvéolos e o sangue circulante, facilitando a transferência de oxigênio (O2) do ar para o sangue e o movimento de dióxido de carbono (CO2) do sangue para o ar alveolar. Essa interação vital é a base para a oxigenação do sangue e a eliminação dos resíduos metabólicos.

Os capilares alveolares contêm sangue venoso, que passa por eles em um período de tempo extremamente curto, inferior a 1 segundo. Esse rápido fluxo sanguíneo assegura que as trocas gasosas ocorram de forma eficaz nas paredes delicadas dos alvéolos. Essa dinâmica de troca também é observada nas porções terminais dos pulmões, incluindo bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, átrios e alvéolos, todos agrupados como a unidade respiratória. Essa unidade trabalha de maneira coordenada para otimizar a troca de gases em cada inspiração e expiração.

A membrana respiratória, que facilita a difusão dos gases, é composta por diversas camadas, começando no interior do alvéolo e seguindo em direção ao interior do capilar sanguíneo. Essas camadas incluem um líquido que reveste o alvéolo, o epitélio alveolar, a membrana basal epitelial, um espaço intersticial, a membrana basal capilar e o endotélio capilar. Essa estrutura complexa possibilita que os gases movam-se de forma eficaz entre o ar e o sangue.

A área total da membrana respiratória é extensa, cobrindo cerca de 70 m², equivalente a quase metade do tamanho de uma quadra de tênis. Essa vasta superfície proporciona um amplo espaço para as trocas gasosas ocorrerem, garantindo que uma quantidade substancial de oxigênio seja absorvida e que o dióxido de carbono seja expelido em cada ciclo respiratório. O sangue venoso, com um volume de 60 a 140 ml nos capilares pulmonares, é distribuído sobre essa extensa área, formando uma fina camada de sangue. Isso otimiza a transferência de O2 para a hemoglobina nos glóbulos vermelhos, permitindo que ocorra de maneira rápida e eficiente, essencial para manter o funcionamento adequado do organismo.

A troca de gases nos pulmões ocorre por meio de um processo conhecido como difusão simples, fenômeno explicado pela lei de Fick. Essa lei estabelece que a quantidade de um gás que se difunde por unidade de tempo é diretamente proporcional a três fatores: o coeficiente de difusão do gás, a diferença de pressão parcial do gás e a área da membrana respiratória. No entanto, essa quantidade é inversamente proporcional à espessura da membrana.

A pressão parcial de um gás nos alvéolos pulmonares exerce uma força que impulsiona as moléculas desse gás a se dissolverem primeiro na membrana respiratória e depois no sangue presente nos capilares pulmonares. Esse movimento de difusão pode ocorrer tanto do alvéolo para o sangue quanto do sangue para o alvéolo, dependendo das diferenças nas pressões parciais desses gases entre esses dois locais.

A diferença de pressão parcial de um gás é o fator motriz primordial para a difusão através da membrana respiratória. Por exemplo, no caso do oxigênio (O2), quando a pressão parcial nos alvéolos é mais alta do que no sangue, ocorre a difusão do O2 do alvéolo para o sangue. No entanto, no caso do dióxido de carbono (CO2), o processo é reverso.

O coeficiente de difusão (D) de um gás é influenciado pela sua solubilidade na membrana e, inversamente, pelo seu peso molecular. Apesar de o CO2 ser uma molécula maior que o O2, ele se difunde de maneira mais rápida, cerca de 20 vezes mais rápido que o O2, devido à sua maior solubilidade na membrana. Diversos fatores podem afetar a eficiência das trocas gasosas nos pulmões. Condições como enfisema, fibrose ou edema pulmonar podem reduzir a área e a espessura da membrana, impactando negativamente a intensidade da difusão. A anemia também desempenha um papel, já que a quantidade de hemoglobina nos glóbulos vermelhos diminui, afetando a difusão do O2.

Em contrapartida, durante atividades físicas, como o exercício, a intensidade da difusão aumenta. Isso acontece devido à maior circulação sanguínea nos pulmões, o que gera uma área de superfície mais expandida e disponível para as trocas gasosas. Esses aspectos são essenciais para compreender a fisiologia das trocas gasosas nos pulmões e como ela pode ser influenciada por diferentes condições e situações.

→ Fluxo sanguíneo nos pulmões

O processo de troca de gases nos pulmões é composto por várias condições que dependem entre si. Inicialmente, a ventilação alveolar, ou seja, a entrada e saída de ar nos alvéolos é crucial, mudanças nesse processo podem ter impactos nos níveis de pressão parcial de oxigênio (PO2) e dióxido de carbono (PCO2) nos alvéolos, o que influencia na diferença de pressão que direciona o movimento de gases através da membrana respiratória.

A segunda condição importante é a difusão dos gases através da membrana respiratória. Essa etapa exige que a membrana tenha características adequadas, como espessura apropriada e área de superfície suficiente. Condições médicas como enfisema, fibrose e pneumonia podem prejudicar a integridade dessa membrana e, consequentemente, afetar as trocas gasosas.

A terceira condição vital é a perfusão alveolar, ou seja, o fluxo de sangue nos capilares pulmonares. Essa circulação sanguínea deve ser adequada para capturar o oxigênio disponível nos alvéolos. Importante notar que o fluxo sanguíneo é menor no ápice (parte superior) dos pulmões em comparação com a base (parte inferior), devido à pressão arterial pulmonar mais baixa nessa região.

Quando uma pessoa está em pé, ocorre uma diferença de pressão hidrostática entre o ápice e a base dos pulmões. Isso pode levar a um fluxo sanguíneo reduzido no ápice, podendo até causar colapso nos capilares venosos. Durante o exercício, o fluxo sanguíneo pode aumentar, resultando na abertura de redes adicionais de capilares na parte superior dos pulmões. Isso amplia a área de superfície disponível para trocas gasosas e oxigenação do sangue.

Além disso, a rede capilar pulmonar tem uma tendência de reabsorver líquidos, em contrapartida com a rede sistêmica que tende a filtrar. Isso se deve à pressão capilar pulmonar relativamente baixa. Essa dinâmica é essencial para criar um ambiente adequado para as trocas gasosas. No entanto, distúrbios como edema pulmonar podem causar acúmulo de líquido, prejudicando as trocas.

A relação entre ventilação e perfusão é essencial para uma troca de gases eficiente. Essa relação reflete a proporção entre a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo pulmonar. Um equilíbrio adequado é necessário para tornar as trocas gasosas eficientes. Células sensíveis a mudanças químicas desempenham um papel crucial ao regular o diâmetro dos vasos sanguíneos e bronquíolos de acordo com a situação química do sangue para maximizar as trocas gasosas.

Em resumo, o processo de troca de gases nos pulmões envolve a ventilação alveolar, a difusão através da membrana respiratória e a perfusão alveolar. Alterações em qualquer uma dessas etapas podem afetar a eficiência das trocas de gases, afetando os níveis de oxigênio e dióxido de carbono no organismo.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO E GÁS CARBÔNICO

A troca gasosa ocorre nos bronquíolos respiratórios. Eles correspondem à área de transição entre a porção condutora e a respiratória, dado que a constituição de suas paredes é composta basicamente por alvéolos. Esses possuem uma membrana delgada, na qual os gases atmosféricos e sanguíneos podem se difundir. O CO2 e o O2 são os gases respiratórios de maior importância. A difusão de gás carbônico e oxigênio, acontece através da membrana respiratória ou pulmonar, que apesar de possuir uma espessura extremamente fina, proporciona a separação entre ar alveolar e sangue capilar.

Os gases se difundem pela membrana respiratória devido a diferença de pressão parcial, uma vez que quando a pressão parcial de um gás é maior em dado ponto, um maior número de moléculas se movem para o local de menor pressão. Dessa forma, o O2 se difunde dos alvéolos para o sangue dos capilares, pois a pressão parcial desse gás é maior nos alvéolos. Já a difusão do CO2, segue a mesma dinâmica, porém, a pressão parcial desse gás é maior no sangue e, consequentemente, essas moléculas se difundem para os alvéolos.

Diversas condições são determinantes na difusão dos gases por entre a membrana respiratória. Por exemplo, quanto maior a diferença de pressão parcial de um dado gás, mais intensa é a sua difusão. Igualmente, quanto maior a área da membrana respiratória, mais eficiente será o processo de difusão em determinado período de tempo.

Como já foi dito anteriormente, a membrana pulmonar é extremamente fina. Isso possibilita que o sangue venoso que chega aos capilares pulmonares consiga alcançar o equilíbrio em um curto período de tempo com o ar alveolar, de forma que quanto mais fina for a membrana, maior a intensidade de difusão. Além disso, a solubilidade do gás na membrana respiratória também é um fator importante na questão da difusão, tendo em vista que quanto maior a solubilidade, maior será a velocidade com que este se difunde.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO PELA HEMOGLOBINA

O transporte de oxigênio pelo sangue é feito através da hemoglobina, sendo que a estrutura quaternária desta proteína é determinante na afinidade da mesma pelo próprio oxigênio. Isto porque, quando ela se liga a ao O2, as cadeias beta se aproximam, porém quando o gás se solta elas se afastam. O movimento das cadeias está correlacionado com as alterações no posicionamento do agrupamento do heme. Tendo em vista que quando o grupo heme fica em estado relaxado (R), a ligação com o oxigênio é favorecida, enquanto que o estado tenso (T) diminui a ligação ao O2.

O transporte de O2 pela hemoglobina (Hb) é de suma importância para a oxigenação dos tecidos, uma vez que a quantidade de oxigênio dissolvida no plasma não supre as demandas corporais. A fração de hemoglobina na forma de oxi-hemoglobina é representada pela porcentagem de saturação,que é obtida pela quantidade de O2 ligada à Hb, dividida pela quantidade máxima possível de ligação do O2 à hemoglobina.

O percurso do oxigênio dos alvéolos até as células teciduais é descrito da seguinte forma: Inicialmente, o gás oxigênio se difunde dos alvéolos para o sangue pulmonar, subsequentemente, o O2 segue pelas artérias até os capilares teciduais. Por último, ocorre a difusão do oxigênio dos capilares para as células teciduais. Essa cadeia de eventos é causada pela diferença de pressão parcial, pois ela é a responsável por estabelecer a direção da difusão, que orienta a movimentação dos gases da região de maior pressão para a de menor pressão parcial.

O O2 se liga ao grupo heme da molécula de hemoglobina. Essa associação é frouxa e reversível, sendo que, quando as hemácias passam por uma região com baixa pressão parcial de O2 como, por exemplo, nos capilares teciduais, o oxigênio se dissocia da hemoglobina, mas se as hemácias seguirem por uma região com alta PO2, como nos capilares pulmonares, o O2 se liga à hemoglobina. Esse mecanismo exemplifica o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos.

CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO DA HEMOGLOBINA

A curva de dissociação do oxigênio da hemoglobina trata-se de uma curva em forma de S, que representa a quantidade de O_2 preso à hemoglobina em função da pressão parcial de O_2. Ela estabelece a relação entre a capacidade de armazenamento e o transporte de oxigênio. Dessa forma, a quantidade de hemácias determina o transporte de oxigênio e a sua disponibilidade aos tecidos.

Alguns fatores afetam a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio. Esses coeficientes, por sua vez, são resultantes da atividade metabólica dos tecidos, vide que eles não apresentam somente alta demanda de oxigênio, mas também elevam a temperatura corporal, produzem grande quantidade de CO_2 e promovem a diminuição do pH. A hemoglobina é sensível a esses três fatores e a concentração de 2,3- difosfoglicerato (2,3-DPG). Eles agem diminuindo a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, consequentemente, maior quantidade de O_2 é liberada nos tecidos. Esse mecanismo é causado pelo efeito desses fatores sobre o equilíbrio entre os estados T e R da hemoglobina, reduzindo a afinidade no estado T. Além disso, a ação desses componentes implica diretamente sobre a curva de dissociação, que passa a representar o aumento da liberação de oxigênio, por meio, do desvio para a direita, que ocorre por: aumento de íons hidrogênio, aumento da concentração de CO_2, elevação da temperatura e aumento do DPG.

O mecanismo dos fatores que provocam o desvio da curva de dissociação para a direita são descritos da seguinte forma: a elevação da temperatura causa a dissociação do O_2 da Hb, uma vez que altas temperaturas causam modificação conformacional na proteína e, consequentemente, a liberação do O_2 é facilitada; a acidez decorrente do aumento da concentração dos íons H^+ e ou CO_2, promove a modificação da conformação da molécula de hemoglobina, diminuindo sua afinidade ao O_2; o DPG reduz a afinidade do O_2 à hemoglobina somente em adultos. Ele se liga a cavidade central formada pelas duas cadeias beta da proteína, desestabilizando a ligação desta com o O_2.

O oxigênio não é o único gás que consegue se ligar a Hb, monóxido de carbono, óxido nítrico, gás sulfídrico e dióxido de carbono também podem ligar-se a essa proteína. A afinidade do CO pela Hb,por exemplo, é cerca de 200 vezes maior do que a do O_2, de maneira que isso resulta na diminuição da capacidade do oxigênio e envenenamento, podendo levar à morte. Outro efeito tóxico do CO, reside no fato de que ele é um ligante da Hb e desvia a curva de dissociação para a esquerda, de forma que quando a hemoglobina alcança os capilares teciduais no envenenamento por CO, a afinidade da ligação ao O_2 é tão elevada que não permite que o oxigênio seja liberado nos tecidos .

Já o monóxido de carbono, em elevadas concentrações, se liga a aminoácidos não protonados da hemoglobina para formar um composto conhecido como carbamino. Isso concorre na mudança da conformação da hemoglobina e redução da sua afinidade pelo O_2. Assim a elevação da PCO_2 causa a liberação de O_2 nos tecidos periféricos, sendo que,

esse processo ocorre naturalmente nos tecidos devido a atividade metabólica dos tecidos. Porém, o inverso também é válido, uma vez que o aumento da PO2 causa a liberação de CO2 da hemoglobina. Esse último, ocorre nos pulmões.

TRANSPORTE DE CO2 NO SANGUE

O transporte de CO2 pode ser feito de três maneiras: dissolvido no plasma, na forma de bicarbonato e componentes carbamino. Cerca de 5% do CO2 é encontrado na forma de gás no sangue arterial, enquanto que o bicarbonato pode ser formado de três maneiras. A primeira consiste na dissociação do ácido carbônico em bicarbonato e íons hidrogênio. A segunda é mediada pela enzima anidrase carbônica, que catalisa a combinação do CO2 com OH-. Na terceira, ocorre a associação entre o carbonato e o íon hidrogênio. O bicarbonato representa 90% do total de CO2 transportado no sangue .

O componente carbamino tem como principal componente o carbamino hemoglobina, uma vez que o CO2 reage de forma rápida e reversível com os aminoácidos livres da hemoglobina. Os elementos carbamino correspondem a cerca de 5% do CO2, no sangue arterial .

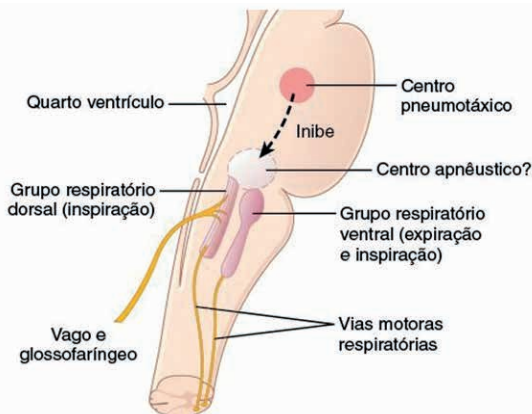
O total de CO2 transportado no sangue é dependente de três elementos: PCO2, pH e PO2. O aumento da concentração de CO2 implica diretamente na redução do pH. Já a relação entre a concentração total de CO2 e a PCO2 é praticamente linear. Por outro lado, a concentração de CO2 e a PO2, possuem uma relação inversa, tendo em vista que a concentração de monóxido de carbono aumenta quando a PO2 diminui. Esse evento é conhecido como efeito Haldane. Assim, quando o sangue passa pelos capilares periféricos e libera O2, a capacidade de de transportar CO2 diminui. O inverso também é válido, ou seja, quando o sangue passa pelos capilares pulmonares e o O2 liga-se à hemoglobina, a capacidade de transportar CO2 diminui.

REGULAÇÃO DA RESPIRAÇÃO

A ação do sistema nervoso ajusta a intensidade da ventilação alveolar de acordo com as demandas do corpo, alterando-se as pressões de oxigênio (pO2) e dióxido de carbono (pCO2) no sangue arterial. A “ideia” organismo é a manutenção da homeostasia, alterando o mínimo possível a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.

Centro Respiratório

Localiza-se no Tronco Encefálico (na ponte e no bulbo). É composto por quatro grupos neuronais. Três deles têm função respiratória primordial e o outro grupo atua apenas durante momentos de apneia (Figura 42).

Figura 42: Localização dos grupos neuronais que compõem o centro respiratório e a relação entre eles.

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Grupo Respiratório Dorsal (GRD)

Localiza-se na **porção dorsal do bulbo** e sua maior parte localiza-se no interior do **núcleo do trato solitário (NTS).** É responsável pela inspiração, seja ela tranquila, na qual apenas ele atua ou não, na qual precisa do auxílio do Grupo respiratório ventral (figura 43).

O NTS é a terminação sensorial dos nervos vago, glossofaríngeo e facial, que transmitem impulsos nervosos para o centro respiratório principalmente a partir de quimiorreceptores periféricos e outros tipos de receptores pulmonares. A partir da percepção sensorial recebida pelo NTS, ele é capaz de "avisar" o GRD, por meio de impulsos nervosos, da necessidade de aumentar ou diminuir a ventilação.

Descargas inspiratórias rítmicas no GRD

A inspiração é realizada de maneira **rítmica,** devido às descargas rítmicas geradas pelo GRD, de maneira semelhante ao nodo sinusal presente no coração. Promove-se assim a continuidade da contração diafragmática nesse processo, no caso da inspiração tranquila, envolvendo outros músculos na inspiração forçada.

Sinal inspiratória em "rampa"

A ventilação, a partir do estímulo do GRD é realizada em aspecto de "rampa", em que são inspirados, em média, 500 ml em 2 segundos, gerando-se a rampa inspiratória. Nesse momento, em que a quantidade de ar necessária para a inspiração já está nas vias aéreas, o CP realiza o bloqueio de rampa, promovendo o relaxamento diafragmático a partir de um processo passivo, que leva em média 3 segundos. O ciclo respiratório dura, assim, 5 segundos.

Em um processo de **respiração forçada** (figura 44), a demanda de ar pelo organismo aumenta. Assim, a inspiração do volume de ar necessário é realizada pelo GRD, com auxílio do **Grupo Respiratório Ventral (GRV).** Há, da mesma forma, a inibição da rampa pelo CP (figura 45). A expiração, entretanto, é realizada pelos músculos diafragma, intercostal interno e reto-abdominal.

Tem-se duas formas de controle da inspiração:

1. Controle da velocidade do aumento do sinal em rampa: o volume inspirado é adquirido em um tempo menor. Pode haver a atuação do GRV (a fim de expirar o ar contido anteriormente nos pulmões).
2. Controle do ponto limítrofe da interrupção súbita da rampa: mudança do ponto de inibição da rampa de inspiração.

Grupo Respiratório Ventral (GRV)

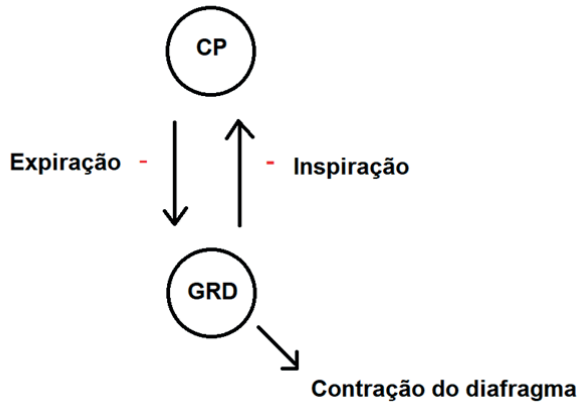
Localiza-se na parte ventrolateral do bulbo. Os neurônios desse grupo permanecem totalmente inativos durante a respiração normal e tranquila, sendo responsável pela inspiração e expiração forçadas, a partir do estímulo do GRD.

Centro Pneumotáxico (CP)

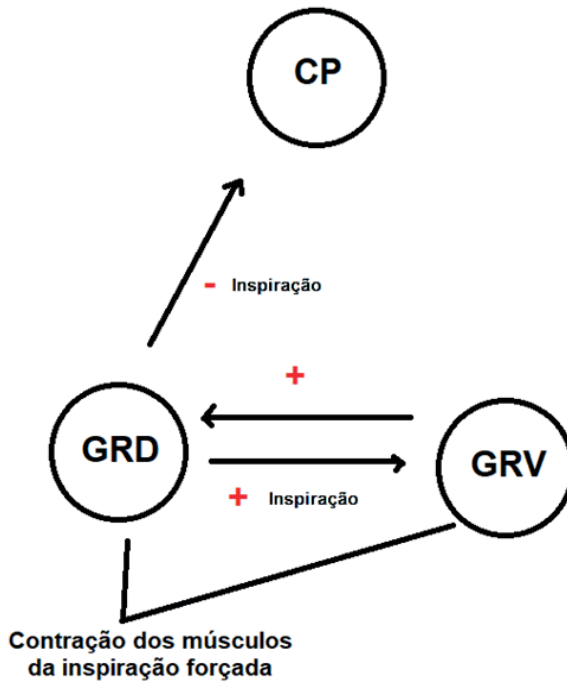
Localiza-se na porção dorsal superior da ponte e tem a função de controlar a frequência e amplitude respiratória, limitando a inspiração. Transmite sinais para a área inspiratória. Atua no desligamento da rampa inspiratória.

Centro Apnêustico

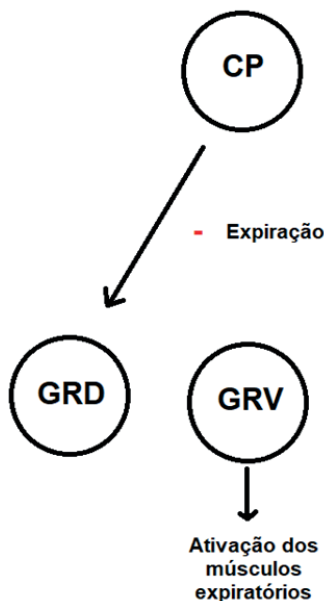
Trabalha durante a apneia, no momento em que cessa a inspiração. Cabe destacar que não se sabe exatamente se essa é a função desta estrutura.

Figura 43: Esquema ilustrativo da respiração tranquila

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: Durante a inspiração o GRD inibe o CP, que é aquele que bloqueia a rampa. Ao mesmo tempo, o GRD promove a contração diafragmática.

Figura 44: Esquema ilustrativo da respiração forçada

Fonte: elaborado pelos autores.

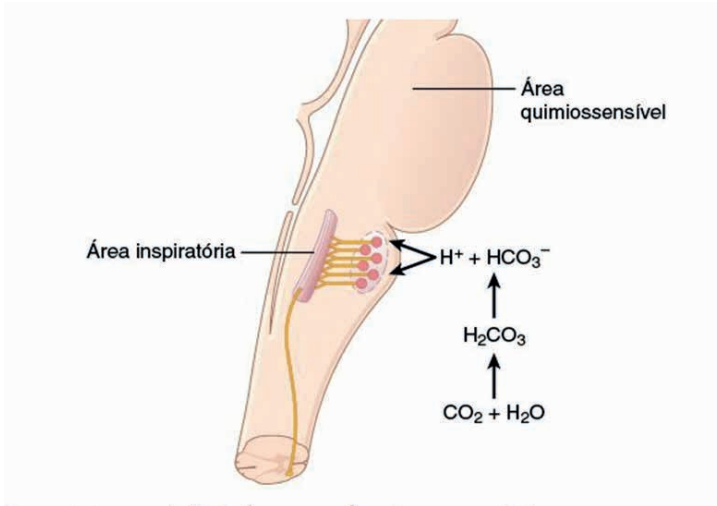
Legenda: Durante a inspiração o GRD inibe o CP, e a partir do momento que percebe que sua atividade não será suficiente para a ventilação, ativa o GRV, que envia impulsos em resposta ao GRD. Ambos enviam potenciais de ação aos músculos inspiratórios.

Figura 45: Esquema ilustrativo da expiração

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: A fim de que ocorra a expiração, o GRD para de inibir o CP, que torna-se capaz de bloquear a rampa inspiratória. Nesse momento, GRV nota o fim da inspiração e envia um potencial de ação a fim de ativar os músculos expiratórios, gerando-se o processo ativo de expiração.

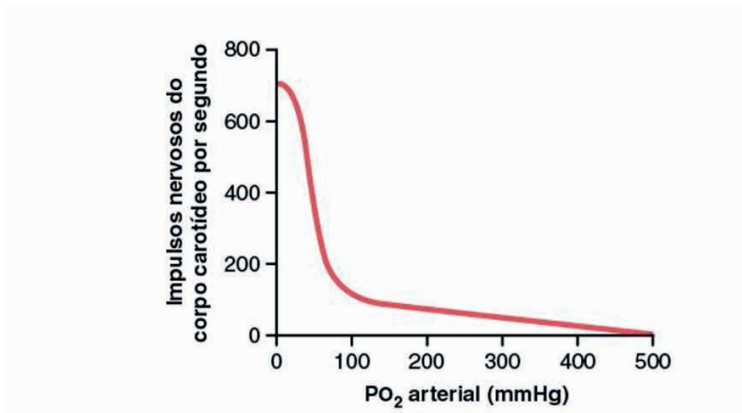
Controle químico da respiração

Realizado a partir das concentrações de gás carbônico, hidrogênio e gás oxigênio do sangue, mensurados a partir dos quimiorreceptores do leito arterial, presentes, em regiões como a bifurcação carotídea. Há também quimiorreceptores na região, em uma área chamada quimiossensível, a 0,2mm da superfície ventral do bulbo (figura 46). Acredita-se que essa região só se ative diretamente a partir das altas concentrações de hidrogênio, íons que, entretanto, não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Com isso, o gás carbônico, em reação com a água, gera ácido carbônico e libera íons hidrogênio, os quais excitam os neurônios da área quimiossensível, que envia um potencial de ação para o GRD a fim de desencadear uma respiração forçada.

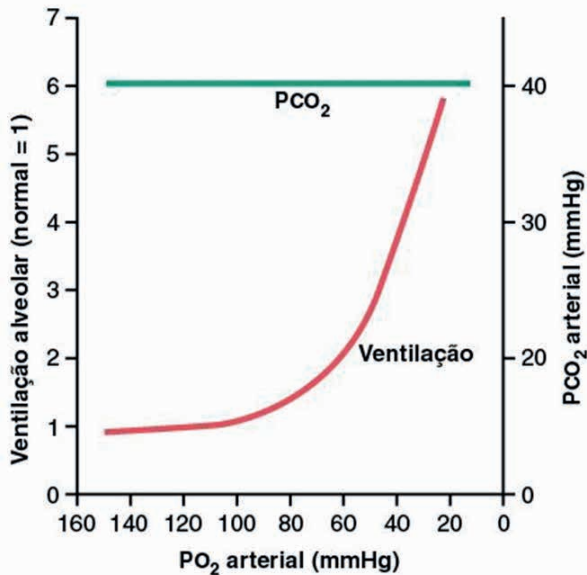
Figura 46: Área inspiratória quimiossensível do bulbo

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: Há nesta imagem a representação da área quimiossensível, que localiza-se no bulbo, em contato com a área inspiratória. Na imagem acima a legenda escrita aponta, incorretamente, para a região do mesencéfalo.

Redução do oxigênio arterial estimula os quimiorreceptores (figura 47 e 48).

Figura 47: Relação entre pO2 e o envio de impulsos nervosos do corpo carotídeo ao bulbo

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: O corpo carotídeo nota o aumento da concentração de gás carbônico no sangue e envia impulsos nervosos para o centro respiratório no bulbo, a fim de aumentar a ventilação e eliminar o excesso de CO2. Nota-se que o aumento da pressão de gás oxigênio diminui a quantidade de impulsos nervosos recebidos pelo corpo carotídeo, visto que nesse contexto, a proporção gás carbônico sanguínea encontra-se reduzida.

Figura 48: Relação entre a ventilação e os as pressões de gás oxigênio e gás carbônico

Fonte: HALL, Hohn Edward; GUYTON, Arthur C. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Legenda: Considerando-se uma pCO2 constante, a redução pO2 gera o aumento da ventilação alveolar.

BIOQUÍMICA

Hemoglobina e Mioglobina

Transporte de Oxigênio

Conforme observado nos estudos prévios, o **oxigênio** é uma substância essencial para diversos processos metabólicos no organismo humano, como por exemplo na cadeia transportadora de elétrons. O ser humano, logicamente, obtém seu oxigênio pelo processo da respiração pulmonar, onde ocorrem os processos de **trocas gasosas**, descritos acima. Entretanto, apenas esse processo não é suficiente. Faz-se necessário o **transporte** desta substância vital dos pulmões para as demais estruturas corporais.

Em uma primeira análise, bastaria dissolver o oxigênio molecular (O_2) no sangue e transportá-lo pelo corpo. Entretanto, o oxigênio molecular apresenta uma estrutura relativamente **apolar**, apresentando solubilidade **insuficiente** para satisfazer as demandas metabólicas corporais. Logo, para solucionar essa questão, o organismo humano utiliza das proteínas **globinas** para **captar, transportar e liberar** moléculas de oxigênio pelos tecidos. Nos seres humanos, existem pelo menos **quatro** tipos principais de globinas:

- **Hemoglobina:** A principal e mais conhecida, essa proteína é responsável por **armazenar e transportar** oxigênio pelo **sangue**. A hemoglobina é formada por **quatro subunidades proteicas**, sendo **duas α** e **duas β**, nas crianças e adultos ou **duas α** e **duas γ,** nos **fetos**.
- **Mioglobina**: Essa proteína está presente nos **músculos**, sendo importante principalmente para **armazenar** oxigênio para ser liberado em casos de demanda metabólica ou isquemia.
- Neuroglobina: Está presente no cérebro, sendo importante para **proteger** o cérebro de eventuais quadros de hipóxia ou isquemia.
- Citoglobina: Está presente em algumas células, sem função conhecida.

As proteínas supracitadas, todavia, não são capazes de transportar moléculas de oxigênio por conta própria de forma significativa. Para isso, utilizam de um **grupo prostético** (substância associada a uma proteína que é vital para sua função), o **grupo heme.**

Grupo Heme

Como o oxigênio não pode ser transportado facilmente por compostos totalmente proteicos, a estratégia utilizada pelo organismo é **associá-lo** a um íon de **ferro**, de onde pode ser facilmente removido, quando for necessário. Entretanto, não seria admissível a presença de íons de ferro livres circulantes pelo sangue, já que isso provocaria a formação de **espécies reativas de oxigênio** que poderiam danificar diversos tecidos corporais. Logo, o ferro deve ser estabilizado através do grupo **heme**, que, por meio de sua estrutura, estabiliza o ferro e garante sua correta funcionalidade.

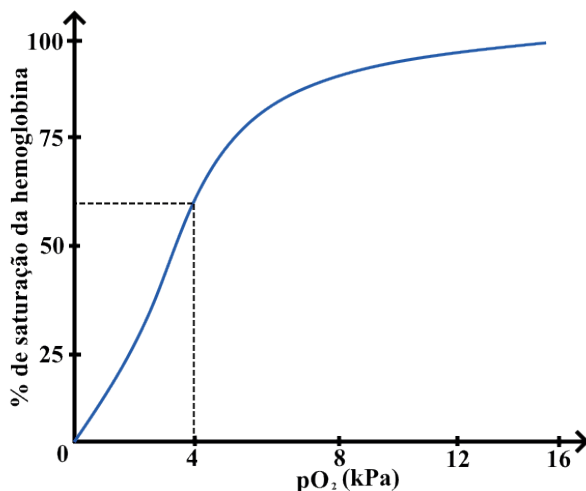
O grupo heme é formado por uma complexa estrutura orgânica que forma um **anel tetrapirrólico**, criando uma **protoporfirina**. A essa protoporfirina se liga um íon de **Fe^{+2}**, que se posiciona no centro de seu anel. O ferro deve sempre ser mantido no estado +2, uma vez que o Fe^{+3} não se liga ao oxigênio. Dentro do grupo que agora se denomina **porfirina**, o íon Fe^{+2} é capaz de realizar **seis ligações de coordenação**. **Quatro** destas são utilizadas para ligar o ferro à estrutura do heme, por meio dos átomos de nitrogênio. Uma outra ligação é realizada com um aminoácido da **globina** à qual o heme está relacionada. Por fim, a última ligação é reservada para realizar uma ligação **reversível** com moléculas de O_2.

Cada **subunidade** da molécula de hemoglobina contém **um** único grupo heme. Logo, a hemoglobina contém 4 grupos heme e é capaz de transportar **quatro moléculas de O_2 de forma simultânea**. A mioglobina, por sua vez, se liga apenas a um grupo heme, armazenando uma molécula de O_2 por vez. A molécula de **monóxido de carbono** (CO) possui **maior afinidade ao ferro do grupo heme do que o oxigênio**, se ligando de forma **irreversível** a ele. Logo, o CO é **altamente tóxico** para o ser humano e a maioria dos animais vertebrados.

Mecanismos complexos e interessantes governam como que a hemoglobina (e o heme) coordenam o transporte e armazenamento de oxigênio. Esses mecanismos envolvem a manipulação da ligação reversível entre o ferro e o oxigênio, a fim de garantir que o oxigênio se ligue à hemoglobina no momento correto e se desprenda em um ponto oportuno.

Afinidade e Sensibilidade ao Oxigênio

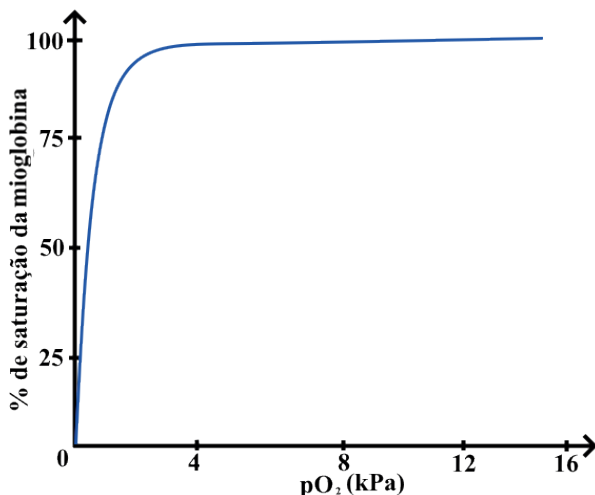
Dois conceitos são fundamentais para a compreensão dos mecanismos que possibilitam o transporte de oxigênio pelas globinas: a capacidade dessas proteínas de variar sua **afinidade** pelo O_2 conforme a **concentração** dessa molécula em suas intermediações. Esse conceito é denominado **sensibilidade** ao oxigênio. Basicamente, quanto **maior** a concentração de oxigênio nos arredores das globinas, **maior a afinidade dessas proteínas** pelo O_2, e quanto **menor** essa concentração, **menor a afinidade**. Isso permite que as globinas **captem** oxigênio em regiões ricamente oxigenadas, como os **pulmões** e o libere quando em regiões menos oxigenadas, como nos **tecidos periféricos**. Analisaremos, agora, como as duas principais globinas humanas, mioglobina e hemoglobina efetivam essa transferência.

Figura 49: Curva de saturação da hemoglobina

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Curva de saturação da hemoglobina, em condições normais. A "saturação de hemoglobina" refere-se ao percentual das moléculas de Hb que estão saturadas com oxigênio, em determinada pressão parcial (quantidade de oxigênio dissolvida no meio). Por exemplo, em pO2 = 4 kPa, aproximadamente 60% das moléculas de hemoglobina estarão saturadas com O2.

A **mioglobina** apresenta **alta afinidade pelo oxigênio** que praticamente não se

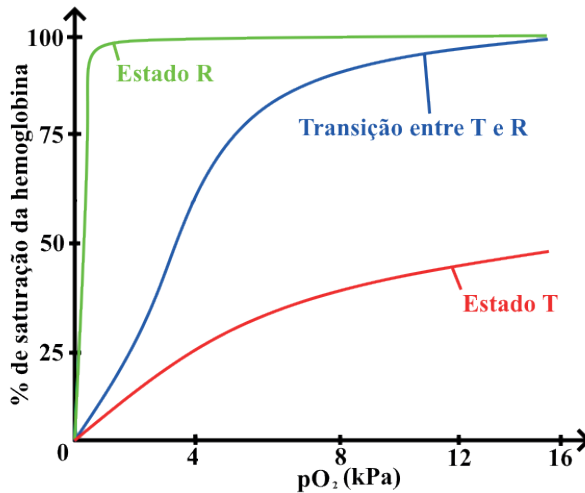
altera com as alterações na quantidade de oxigênio em seus arredores. Logo, apresenta baixa **sensibilidade** à mudanças na concentração de oxigênio. A mioglobina apenas permitirá a liberação de oxigênio em situações de hipóxia e o captará assim que estiver disponível, agindo como uma "reserva de emergência" do músculo. Como a mioglobina não libera facilmente o O_2 a ela ligado, ela seria uma precária proteína de transporte de O_2.

Figura 50: Curva de saturação da mioglobina

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Curva de saturação da mioglobina, em condições normais. Repare que a saturação da mioglobina é muito mais intensa do que da hemoglobina, devido à sua maior afinidade por O2. Na mesma pressão utilizada como exemplo na figura anterior (4 kPa), a mioglobina encontra-se praticamente 100% saturada.

A **hemoglobina,** por sua vez, apresenta capacidade de se **sensibilizar** e de modificar a sua estrutura a fim de **captar oxigênio** quando este estiver disponível (nos pulmões, por exemplo) e **liberá-lo** quando for necessário, a fim de manter **constante** a pressão parcial de O_2 (quantidade de O_2 dissolvida no sangue). Essa modificação gera **dois estados da molécula de hemoglobina**:

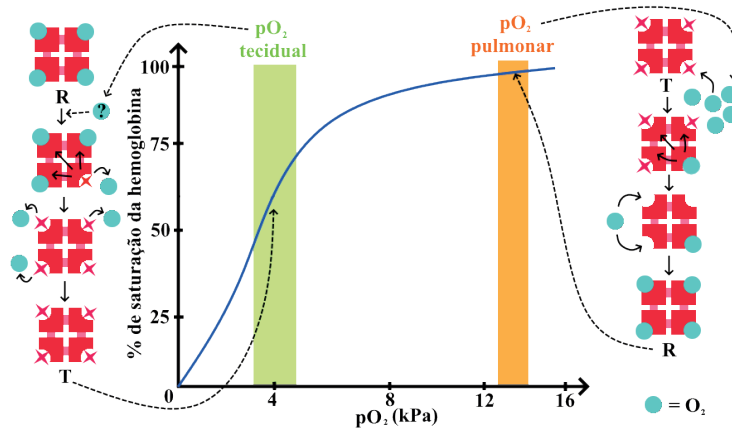
- **Um estado de alta afinidade por oxigênio** (estado **"R"**), também denominado **oxiemoglobina**. Esse estado é mais instável e, por esse motivo, permite uma interação mais forte com as moléculas de O_2, nos pulmões, a fim de estabilizá-lo.
- **E um estado de baixa afinidade pelo oxigênio** (estado **"T"**), também chamado de **desoxihemoglobina**. Esse estado já se encontra estável, não necessitando das moléculas de O_2 para estabilizá-lo.

Figura 51: Curva sigmoide da hemoglobina

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Explicação da determinação da curva sigmoide de saturação da hemoglobina. Repare como que o estado R apresenta afinidade ao O2 similar à mioglobina, enquanto que a afinidade do estado T é bem menor. Como a hemoglobina muda entre esses dois estágios, sendo mais próxima ao estado R em altas concentrações de O2 e do estado T em baixas concentrações, a curva resultante apresenta um formato sigmoide, "em S".

A mudança de um estado para um outro é parcialmente explicada pela **cooperatividade** entre as subunidades da hemoglobina. Basicamente, as quatro subunidades da hemoglobina são intimamente conectadas entre si, capazes de induzir mudanças conformacionais nas estruturas das demais subunidades. Assim que uma subunidade da hemoglobina se liga a uma molécula de O_2, ela **induz mudanças conformacionais** nas demais subunidades, tornando-as mais **instáveis** e **aumentando a afinidade delas pelo O_2**, criando, assim, o estado R. Por um outro lado, assim que alguma molécula de O_2 saia de uma subunidade da hemoglobina, essa subunidade induz mudanças conformacionais que tornam as outras subunidades mais estáveis e **com menor afinidade pelo O_2,** criando o estado T e favorecendo a liberação de oxigênio da hemoglobina. Como as próprias subunidades da hemoglobina provocam essas mudanças, esse processo é denominado **modulação alostérica homotrópica**.

Aplicando-se os conceitos acima na mecânica circulatória, é possível concluir que, nos pulmões, a **hemoglobina** encontra-se no estado de **alta afinidade** (R), **carregando-se** de O_2. A hemoglobina saturada com oxigênio é então liberada para a corrente sanguínea. Conforme a quantidade de oxigênio disponível (*pressão parcial de O_2*) cai (nos tecidos periféricos), o oxigênio se desprende da hemoglobina, a fim de manter a oxigenação tecidual. A hemoglobina é então convertida ao estado de **baixa afinidade** (T), o que facilita esse processo de liberação de O_2. Por fim, a hemoglobina retorna ao pulmão, onde se depara com altas concentrações de O_2, favorecendo a ligação O_2-hemoglobina e transição para o estado R, reiniciando o processo.

Figura 52: Transição entre os estado Re T

Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: Transição entre os estados R e T da hemoglobina, em função da variação da pO2. Repare que, nessa figura ilustrativa, onde a transição R -> T está representada do lado esquerdo e a T -> R, do lado direito, as subunidades da hemoglobina são capazes, de forma coordenada, a provocar mudanças conformacionais nas outras subunidades. A bola azul representa o O2 e os quadrados vermelhos, as subunidades da hemoglobina. As estrelas vermelhas representam locais de interação Hb-O2 que estão inibidos, exigindo uma maior pO2 para efetivarem a ligação hemoglobina-oxigênio, como no caso da pO2 pulmonar.

CO_2 e Efeito Bohr

Além do mecanismo explicado acima, outras substâncias podem afetar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, provocando a absorção ou liberação de O_2 por essa proteína. **Moléculas de CO_2 e íons H^+** podem também ser transportados pela hemoglobina. Quando essas moléculas se ligam à hemoglobina, provocam mudanças conformacionais que **reduzem a afinidade da hemoglobina pelo O_2**, favorecendo sua **liberação** dessa proteína. Isso é útil, já que, em situações de hipóxia, altas quantidades de CO_2 e H^+ podem estar presentes nos tecidos. Nessas circunstâncias, essas substâncias agem como um "alerta" que provoca maior liberação de O_2 no tecido, garantindo sua oxigenação. Esse mecanismo é conhecido como **Efeito Bohr.** A presença do H^+ na hipóxia pode ser explicada pelos mecanismos de transporte de CO_2 no corpo humano:

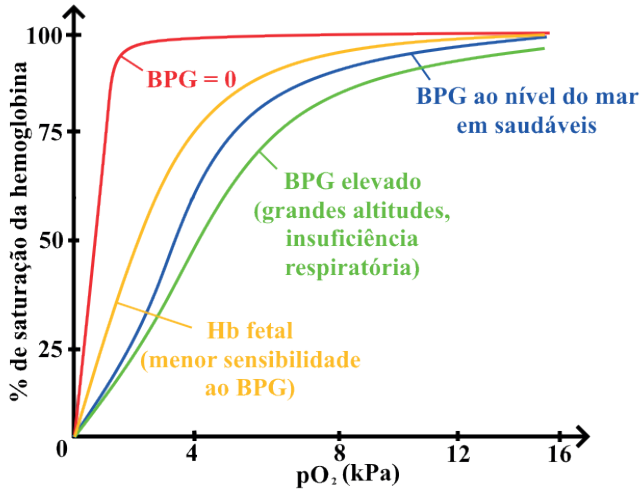
O CO_2 é **mais solúvel em água do que o O_2.** Entretanto, essa solubilidade ainda não é suficiente para todo o transporte dessa molécula pelo corpo. Quando o CO_2 entra nas hemácias, ele é combinado com água pela enzima ***anidrase carbônica***, formando ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico dissocia-se prontamente em **bicarbonato** (HCO_3^-) e íons hidrogênio (H^+). A grande maioria do CO_2 é transportada na forma de **bicarbonato dissolvido no plasma**, mas cerca de 20% do CO_2 é transportado através dos **grupo amino-terminais da hemoglobina**. Como a reação supracitada produz íons H^+, **altas concentrações de CO_2 diminuem o pH sanguíneo**. Portanto, devido ao efeito Bohr, é possível concluir que **a redução no pH tecidual diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio**, gerando uma **maior liberação de O_2 para o tecido**, a fim de restabelecer a homeostasia.

2,3-bifosfoglicerato

O 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG, BPG ou DPG) é uma substância advinda da **glicólise** que está presente em altas concentrações nos eritrócitos. A hemoglobina contém um **sítio de regulação alostérica** ao qual o BPG se liga, gerando uma **redução considerável da afinidade da hemoglobina pelo O_2.** Essa ação da BPG é **vital** para o funcionamento da hemoglobina, já que, sem ela, a hemoglobina seria tão afim ao O_2 quanto a mioglobina, o que inviabilizaria o transporte de oxigênio, já que esse ficaria preso à hemoglobina, não sendo liberado aos tecidos. O BPG age como **modulador alostérico heterotrópico negativo** da hemoglobina.

Uma função curiosa do BPG é adaptar a afinidade da hemoglobina às condições de oxigenação às quais o organismo está submetido. Em casos onde exista pouco oxigênio ambiental (como em altas altitudes, por exemplo) ou prejuízos respiratórios, a **produção de BPG aumenta**, o que **reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio**, favorecendo sua liberação para os tecidos e compensando a baixa disponibilidade de oxigênio externo.

Por fim, outra função importante do BPG é possibilitar a oxigenação fetal. O feto precisa obter oxigênio do sangue materno, através das trocas gasosas que ocorrem na placenta. Para que isso seja possível, **a hemoglobina fetal deve ter maior afinidade por O_2 do que a materna.** Para a efetivação desse processo, a hemoglobina do feto é formada por **duas subunidades alfa e duas gama ($\alpha_2\gamma_2$)**. A presença das subunidades gama ao invés das subunidades beta **reduz a sensibilidade da hemoglobina fetal ao BPG, reduzindo sua eficácia**. Como o BPG reduz menos a sensibilidade pelo O_2 da hemoglobina fetal, essa possui **maior afinidade por O_2 do que a hemoglobina materna**. Logo, na placenta, a tendência natural é que o oxigênio passe do sangue materno para o fetal, seguindo esse mecanismo.

Figura 53: Efeito BPG

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: Efeito do BPG sobre a afinidade da hemoglobina pelo O2. Repare que, na ausência de BPG, a curva de saturação da hemoglobina seria similar à mioglobina. No caso de grandes altitudes, perceba que, para uma mesma pressão parcial de O2, a porcentagem de saturação da hemoglobina é menor em relação ao BPG em nível do mar. Isso é consequência de uma maior liberação de oxigênio pela hemoglobina, nessas circunstâncias, provendo maior oxigenação tecidual.

Anemia falciforme: A anemia falciforme é uma doença genética caracterizada pela forma estranha (em foice) das hemácias. Essa forma estranha é causada por uma mutação que gera um defeito na produção da hemoglobina, onde um aminoácido é trocado por outro (Glutamato por Valina) na cadeia beta, mudando o formato de toda a proteína, que passa a formar agregados de moléculas, formando fibras insolúveis estranhas que eventualmente deformam toda a célula, arruinando sua capacidade de transportar O_2 e favorecendo a formação de trombos, além de outras consequências clínicas.

Metabolismo do Grupo Heme

As hemácias, principais células responsáveis pelo transporte corporal de O_2, são **anucleadas**, e apresentam **baixa atividade de síntese proteica** e de outras substâncias. Durante a formação dos eritrócitos, ocorre a síntese intensa de hemoglobina, através de mecanismos normais de transcrição e tradução proteica. O grupo **heme,** todavia, por conta de sua peculiar estrutura química, apresenta um processo único de síntese, realizado por praticamente todas as células corporais, já que, além do transporte de oxigênio, o grupo heme é ainda utilizado em várias reações químicas, por várias enzimas diferentes, como por exemplo o *citocromo c*.

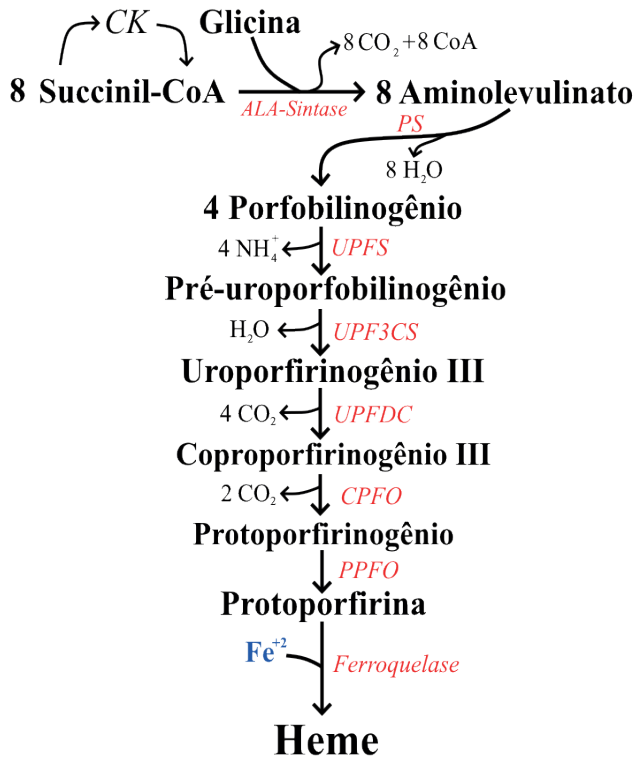
Após o ciclo de vida das hemácias, grandes quantidades de hemoglobina e, em consequência, heme são liberadas ao meio externo. Esse heme livre, se não for rapidamente

metabolizado, poderá levar à formação de **espécies reativas de oxigênio**, danificando outros tecidos corporais, especialmente frente à exposição à luz solar. Esse mecanismo de degradação também é peculiar e será detalhado abaixo.

Síntese do grupo heme

A síntese do heme ocorre em um processo que depende tanto de enzimas mitocondriais como citosólicas, sendo realizada nesses dois ambientes. A via de síntese do grupo heme é a seguinte:

1. O **Succinil-CoA**, intermediário do **ciclo de Krebs**, é combinado com **glicina**, o aminoácido mais simples, pela enzima ***aminolevulinato-sintase*** (ALA-sintase), formando Aminolevulinato (ALA). Essa é a principal etapa regulada do processo.
2. 8 moléculas de ALA são condensadas em 4 moléculas de **Porfobilinogênio** pela ***porfobilinogênio-sintase***.
3. As 4 moléculas de porfobilinogênio são condensadas pela ***uroporfirinogênio-sintase***, formando uma estrutura semelhante a um anel não fechado, o **Pré-uroporfirinogênio.**
4. O "anel" formado é então fechado pela enzima ***uroporfirinogênio III-cossintase***, formando uma estrutura em anel fechado, o **Uroporfirinogênio III.**
5. O Uroporfirinogênio III é convertido a **Coproporfirinogênio III**, pela enzima ***uroporfirinogênio-descarboxilase.***
6. O coproporfirinogênio III é convertido a **Protoporfirinogênio** pela ***coproporfirinogênio-oxidase.***
7. O protoporfirinogênio é convertido a Protoporfirina pela ***protoporfirinogênio-oxidase***. A protoporfirina é equivalente ao grupo heme sem o íon ferro.
8. Por fim, a protoporfirina recebe um íon Fe^{+2} pela enzima ***ferroquelatase***, formando o **Heme**, uma porfirina.

Figura 54: Síntese do grupo heme

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: CK: Ciclo de Krebs; CoA: Coenzima A; ALA-Sintase: Aminolevulinato-sintase; PS: porfobilinogênio-sintase; UPFS: uroporfirinogênio-sintase; UPF3CS: uroporfirinogênio III-cossintase; UPFDC: uroporfirinogênio-descarboxilase; CPFO: coproporfirinogênio-oxidase; PPFO: protoporfirinogênio-oxidase.

Regulação da via: A síntese do heme é basicamente controlada pela quantidade da enzima ALA-sintase disponível para a síntese de aminolevulinato. No corpo, existem duas principais isoformas dessa enzima, cada uma com seus mecanismos de regulação:

- **ALA-Sintase 1:** Presente em **todos os tecidos**. Nesse caso, a presença do grupo heme em altas concentrações **inibe os fatores de transcrição responsáveis pela síntese dessa enzima**, evitando o acúmulo excessivo de heme ou sua falta.

- **ALA-Sintase 2:** Presente nos **precursores de eritrócitos.** Os fatores de transcrição responsáveis pela síntese dessa enzima detectam as concentrações de **heme, hemoglobina e ferro**, e tentam manter um certo equilíbrio entre esses três fatores através do controle da quantidade de enzimas produzidas.

Porfirias: Quando há algum defeito genético em alguma das enzimas da via de síntese do heme, duas situações irão ocorrer: o **produto** da enzima afetada terá sua

concentração diminuída, o que afetará **negativamente** a síntese de heme, prejudicando, consequentemente, a funcionalidade da hemoglobina e o transporte de oxigênio. Além disso, ocorrerá **acúmulo do substrato da enzima defeituosa.** Assim como o heme, esses substratos, quando em altas concentrações, são capazes de promover a formação de espécies reativas de oxigênio, gerando irritação e dano tecidual, principalmente frente à **exposição luminosa.** Essas doenças são conhecidas como **porfirias**, onde podem ocorrer distúrbios neurológicos e comportamentais, além de grande sensibilidade à luz, gerando um quadro semelhante ao "vampirismo".

Catabolismo do grupo heme

Após a morte das hemácias, a hemoglobina liberada é degradada pelos mecanismos de reciclagem e degradação proteicas. O resultado dessa degradação é a liberação de **aminoácidos** e grupos **heme**. Pelos motivos elucidados acima (formação de EROs), o grupo heme deve ser rapidamente degradado. Esse processo ocorre da seguinte forma:

1. O **heme férrico** (normal, com Fe^{+2}) é absorvido pelas células, principalmente as do fígado, **baço** e medula óssea. Os **microssomos**, organelas dessas células, convertem o heme férrico em **heme ferroso** (com Fe^{+3}).

2. O heme ferroso é então submetido à ação da ***hemeoxigenase***, a principal **enzima regulada do processo** (regulada alostericamente através das concentrações de heme. Quanto maior a concentração de heme, maior a atividade enzimática). A hemeoxigenase é, na realidade, um conjunto de enzimas que degradam o heme em **Biliverdina**, Monóxido de Carbono (CO) e **Fe^{+3}** (que é rapidamente captado pela **ferritina**). A biliverdina apresenta coloração **verde**.

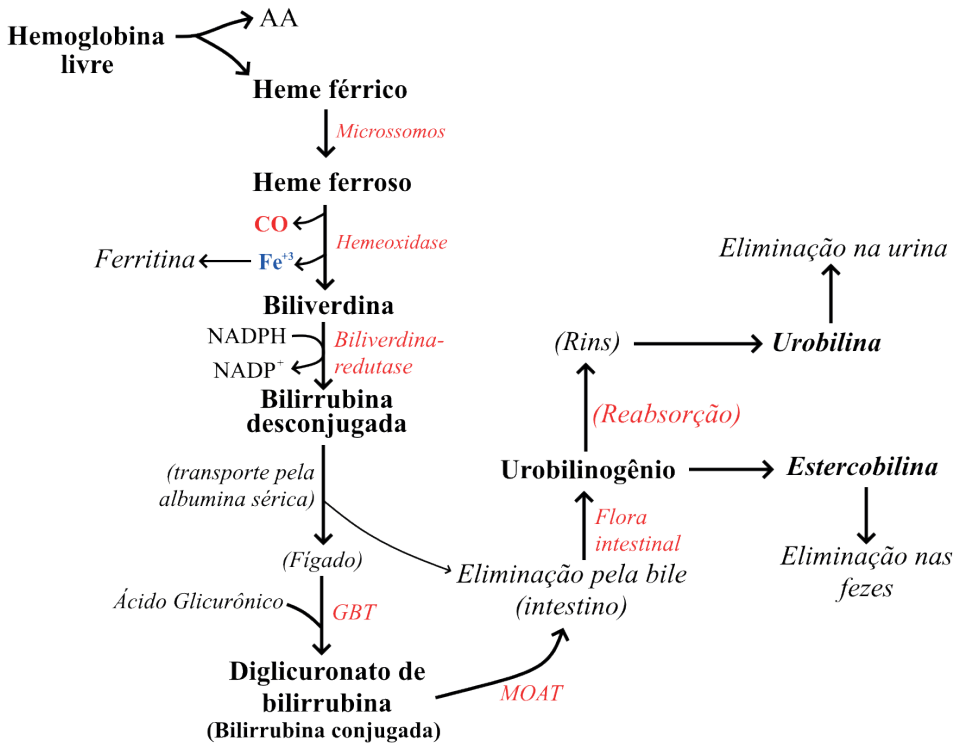
3. A biliverdina é então convertida a **Bilirrubina não-conjugada** (ou ***indireta***) pela ***biliverdina-redutase***, com gasto de NADPH. A bilirrubina não conjugada é altamente **insolúvel** no plasma, devendo ser transportada pela **albumina** sérica. A bilirrubina apresenta coloração **amarelada**.

4. A bilirrubina não-conjugada é transportada até o **fígado**, onde é conjugada com o ácido **glicurônico** (derivado da glicose) pela enzima ***glicuronil-bilirrubina transferase***, formando **Diglicuronato de bilirrubina,** ou **Bilirrubina conjugada** (ou ***direta***)**.**

5. A bilirrubina **conjugada** é enviada ao **intestino** através da **bile**, através do transportador ativo **MOAT** presente nos canalículos biliares**.** Alguma bilirrubina não-conjugada também pode ser enviada aos canalículos biliares.

6. No intestino, a bilirrubina conjugada é convertida a **Urobilinogênio** pela ação das **bactérias intestinais.**

7. O urobilinogênio pode ser reabsorvido pelo intestino e enviado para os **rins**, onde é convertido a **urobilina** e eliminada na urina. A urobilina é a substância que dá cor amarela à urina. Por um outro lado, o urobilinogênio pode ficar no intestino e ser convertido em **estercobilina**, sendo eliminado nas fezes. A estercobilina é a substância que dá cor marrom às fezes.

Figura 55: Catabolismo do grupo heme

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: AA: Aminoácidos; GBT: glicuronil-bilirrubina transferase; MOAT:transportador multiespecífico de ânions orgânicos do canalículo biliar.

Icterícia: Defeitos ou insuficiências em algum dos pontos dessa via, principalmente na **conjugação hepática da bilirrubina** e posterior **eliminação à bile** (como na insuficiência hepática e obstrução biliar, por exemplo) podem gerar **acúmulo de bilirrubina no sangue e tecidos**. Esse acúmulo, **hiperbilirrubinemia**, gera uma **coloração amarelada na pele e mucosas**, a clássica **icterícia**, presente em diversos quadros clínicos por alterações hepáticas e não hepáticas.

Nos **neonatos,** pode haver deficiência no nível de algumas enzimas do processo de catabolismo do heme, principalmente na ***glicuronil-bilirrubina transferase***, enzima que realiza a conjugação hepática da bilirrubina e permite sua liberação na bile. Essa deficiência pode gerar hiperbilirrubinemia, a **icterícia neonatal**. Em casos extremos, podem ocorrer danos cerebrais pelo excesso de bilirrubina (*encefalopatia tóxica hiperbilirrubinêmica*) ou outras manifestações clínicas. O tratamento pode ser medicamentoso (com medicamentos que aumentam a atividade das enzimas envolvidas, como o **fenobarbital**) ou através da **fototerapia**, onde o neonato é exposto à luz solar ou artificial. A exposição à luz converte a bilirrubina não-conjugada em compostos mais **polares**, que podem ser excretados na bile.

Os pacientes podem apresentar **tosse, febre, dispnéia, perda/alterações de olfato ou paladar, dor muscular, fadiga, náuseas, vômitos** e outros. **Após a confirmação diagnóstica** é recomendado **isolamento social**, a fim de evitar a transmissão do vírus. O tratamento consiste em **cuidados de suporte** e **eventual uso de terapia medicamentosa com corticóides**. **Casos mais agravados** podem requerer o **suporte por ventilação mecânica**.

REFERÊNCIAS

ANATOMIA ONLINE. Traqueia. Disponível em: <https://anatomiaonline.com/traqueia>. Acesso em: 04 março de 2024.

CURI, R., PROCOPIO, J. Fisiologia básica, 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FILHO, G.B. Bogliolo: patologia, 8ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; ; 2011.

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Respiratório. Disponível em: <https://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-respiratorio/>. Acesso em: 10 março de 2024.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

MSD MANUALS. Abordagem ao Paciente com Sintomas Nasais e Faríngeos: Avaliação do Paciente com Sintomas Nasais e Faríngeos. MSD, maio. 2023 Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-do-ouvido,-nariz-e-garganta/abordagem-ao-paciente-com-sintomas-nasais-e-faríngeos/avaliação-do-paciente-com-sintomas-nasais-e-faríngeos>. Acesso em: 04 março de 2024.

NELSON, D. L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

ROSIVALDO VET. Histologia da Traqueia, Brônquios e Pulmões. 16, nov. 2012 Disponível em: <http://rosivaldounir.blogspot.com/2012/11/histologia-da-traqueia-bronquios-e.html>. Acesso em: 07 março 2024.

ROSS, M., PAWLINA, W. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

STANDRING, S. (Ed.). Gray's anatomia: a base anatômica da prática clínica. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010

CAPÍTULO 3

SISTEMA URINÁRIO

Data de aceite: 01/08/2024

Nicolas Ventura da Silva Mendes

Pedro Paulo Borba Queiroz

João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira

Anna Clara Lopes de Moura

Nathalia Cavalcante Rocha

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

Bruna Letícia Dias Carvalho

Matheus Felipe de Oliveira

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

INTRODUÇÃO

O sistema urinário é formado por um par de rins, dois ureteres, bexiga urinária e uretra, que produzem, armazenam temporariamente e eliminam a urina, composta por resíduos oriundos do metabolismo, cuja eliminação (como líquido, sais e subprodutos) permite o equilíbrio interno do corpo humano.

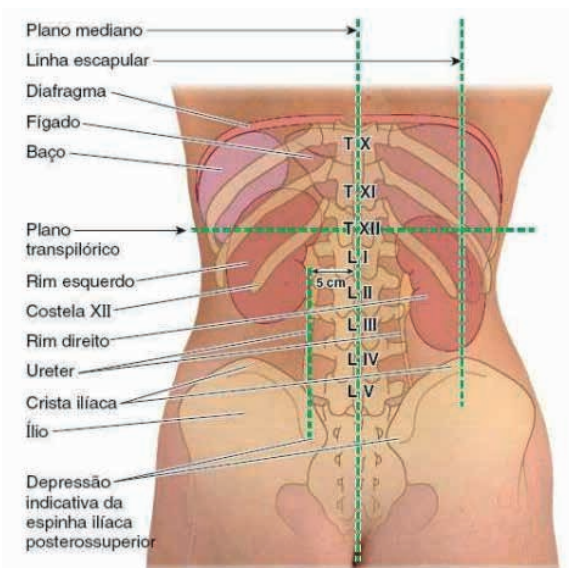
Esse sistema colabora com a manutenção da osmolaridade e do pH do sangue, controle do volume de sangue e da pressão arterial sistêmica, a produção hormonal e a filtração de substâncias nocivas. Portanto, o bom funcionamento das estruturas é fundamental para a homeostase corporal.

Rim

Os rins, que têm formato oval, retiram o excesso de água, sais e resíduos do metabolismo proteico do sangue, enquanto devolvem nutrientes e substâncias químicas ao sistema circulatório. Possuem posicionamento oblíquo, situados no retroperitônio sobre a parede posterior do abdômen, um de cada lado da coluna vertebral, no nível das vértebras T XII a L III (Figura 1).

Em virtude da posição do fígado, o rim direito encontra-se 2cm abaixo do

esquerdo, de modo que seu polo inferior está a aproximadamente um dedo acima da crista ilíaca, o que possui relevância cirúrgica, já que o acesso comum aos rins se dá pela parede posterior do abdome. No entanto, a posição dos rins não é estática, pois o movimento do diafragma faz com que se movam de 2 a 3 cm durante a respiração profunda.

Figura 1: Localização do Rim.

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Existem estruturas anatômicas que envolvem os rins, sendo a gordura perirrenal a camada mais externa, seguida da fáscia renal (constituída de tecido conjuntivo denso), acima da cápsula renal. A gordura perirrenal é composta por células adiposas e com função protetora e de manter a posição do rim no espaço retroperitoneal; está em contato com órgãos como fígado, pâncreas e intestino e em excesso pode contribuir para doenças crônicas como hipertensão. A fáscia renal (Figura 2), por sua vez, é constituída por duas camadas: a visceral, mais interna e em contato direto com o rim; e a parietal, externa e mais grossa, em contato com a parede abdominal posterior e com outras fáscias, inserida nos músculos da parede posterior, sendo que sua parte posterior funde-se com a fáscia do psoas maior (Figura 3),anteriormente e se estende pela linha mediana até se comunicar com o outro lado. A cápsula renal, constituída por tecido conjuntivo, com uma camada de miofibroblastos e outra de fibroblastos, permite contração e adaptação às constantes mudanças de pressão no órgão.

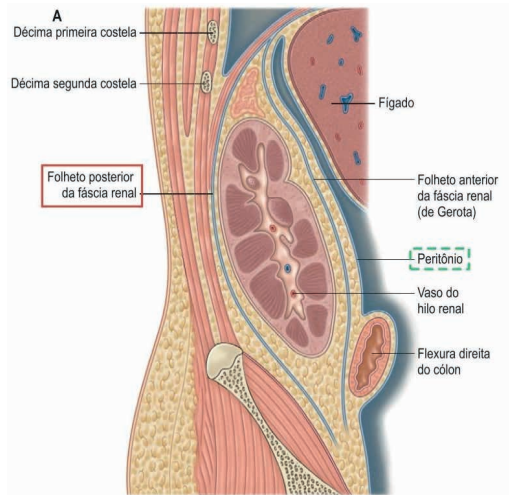
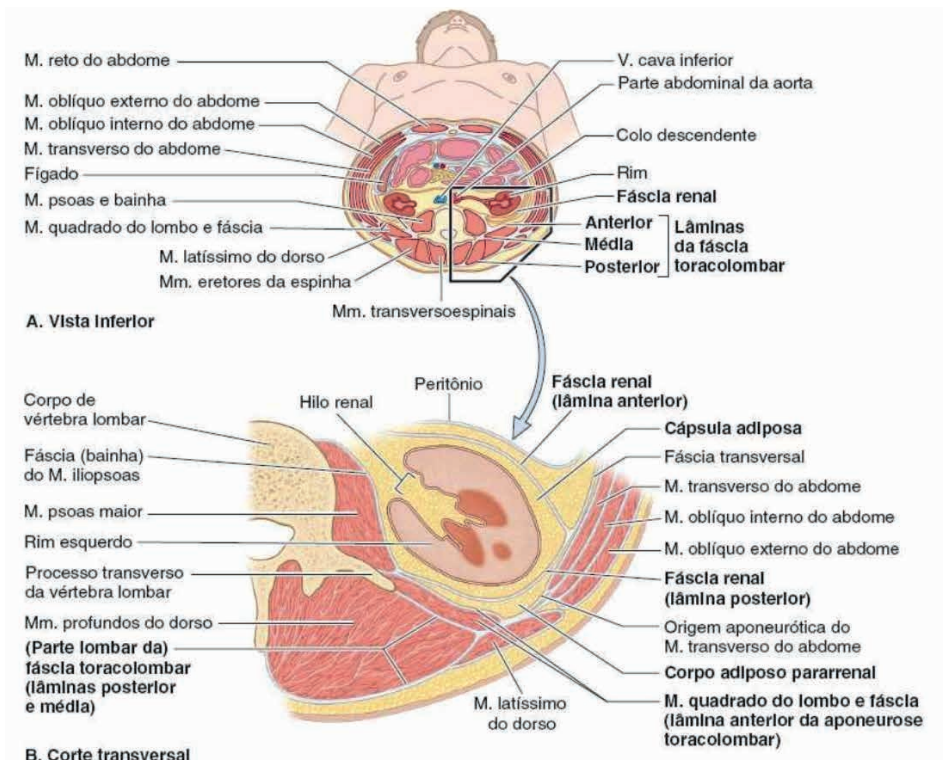
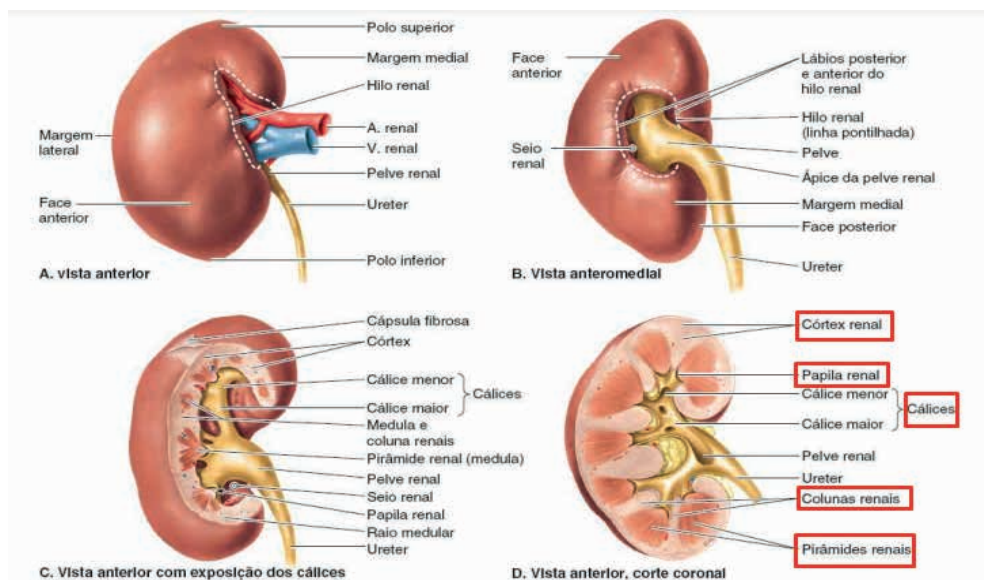
Figura 2: Folhetos da Fáscia renal.

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

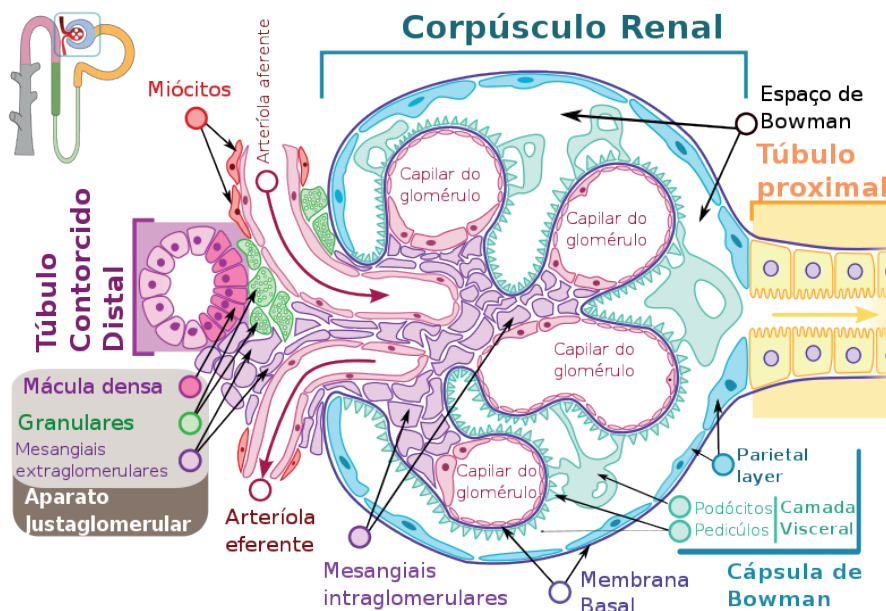
Figura 3: Músculos da parede .

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Internamente, pode ser dividido em **medula** e **córtex** renal, sendo a medula a camada mais interna, onde estão as ***pirâmides renais***, cujo ápice converge para o ***seio renal***, por onde projetam-se como ***papilas*** para os cálices ***renais.*** O córtex consiste na camada mais externa, arqueando-se sobre a base das pirâmides renais por meio das ***colunas renais*** (Figura 4). Sendo assim, o córtex preenche o espaço não ocupado pelas pirâmides renais. A pelve renal é a estrutura que recebe os cálices, afunilando-se para o ureter.

Figura 4: Estrutura Renal.

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Cada um dos rins possuem estruturas denominadas **túbulos uriníferos**, formados pela união do néfron com o ducto coletor. Os néfrons, unidades funcionais dos rins responsáveis pela formação da urina, processo complexo, composto por três fases distintas que se sucedem: a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular. A primeira etapa, a filtração glomerular, ocorre no glomérulo renal, é responsável por separar os componentes do sangue dos elementos que compõem a urina. Em seguida, a reabsorção tubular ocorre nos túbulos renais seguintes, onde substâncias úteis para o corpo são reabsorvidas e reintroduzidas no fluxo sanguíneo, enquanto os resíduos e substâncias tóxicas continuam a ser eliminados. Finalmente, na etapa de secreção tubular, outras substâncias são adicionadas à urina, em direção ao lúmen do néfron, resultando em sua composição final.

Os néfrons (Figura 5) são compostos pelo Corpúsculo Renal e pelo Túbulo renal (túbulo contorcido proximal, Alça de Henle e Túbulo Contorcido distal). O Corpúsculo Renal, ou **Corpúsculo de Malpighi** contém dois pólos, um **vascular**, por onde entra a arteríola aferente e sai a eferente, e pelo pólo **urinário,** de onde sai o túbulo contorcido proximal. A **cápsula de Bowman,** componente do Corpúsculo, protege o glomérulo e é constituída por dois folhetos, o **parietal** (externo), composto por um epitélio **simples pavimentoso**, apoiado sobre membrana basal, e o **visceral** (interno), formado por células **epiteliais e podócitos,** que envolvem toda extensão da rede de capilares e constituem, junto com o endotélio vascular e as membranas basais, a **barreira de filtração glomerular**. Entre os dois folhetos encontra-se o **espaço urinífero ou capsular,** por onde vai passar o **filtrado glomerular.**

Figura 5: Diagrama da estrutura de um corpúsculo renal

Fonte: JEFFERSON SCIENCE. Corpúsculo Renal, 2023.

O **Glomérulo renal** é uma rede de capilares em forma de "tufo", revestidos por **células endoteliais fenestradas**, **podócitos** e **mesângio**, que contém as células mesangiais. As **células mesangiais** são **pericitos especializados,** com funcionalidade similar a células musculares lisas e macrófagos; são **contráteis, fagocíticas e com potencial de proliferação**, sintetizam tanto matriz como colágeno, além de **secretar substâncias** biologicamente ativas (**prostaglandinas e endotelinas**, que são importantes para a constrição das arteríolas) e proporcionam suporte, regulam o fluxo pela contração e respondem a angiotensina II.

A **barreira de filtração é** formada pelas **células endoteliais** dos capilares fenestrados, pelo folheto visceral, pela **dupla membrana basal** (das células endoteliais e dos podócitos), e pelo prolongamento secundário dos **podócitos**. A superfície das células endoteliais é revestida com **glicoproteínas de carga elétrica negativa**, que bloqueiam a passagem de grandes moléculas aniônicas, sendo permeável à água, **uréia, glicose, e pequenas proteínas.**

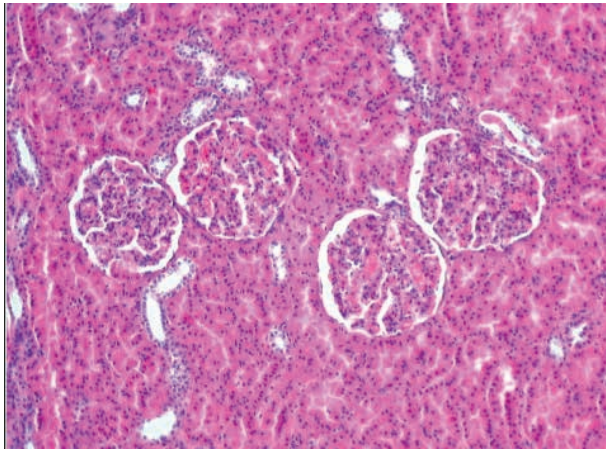
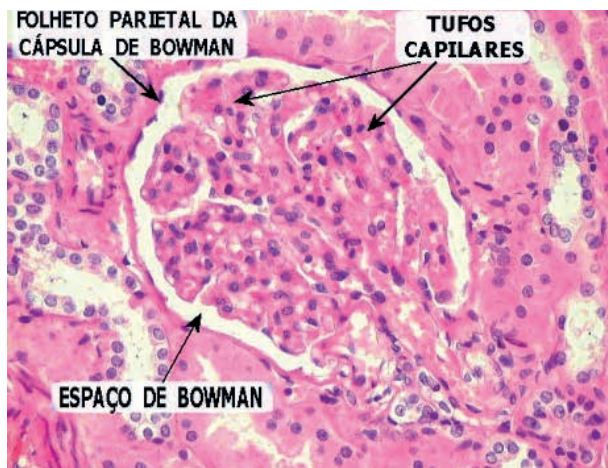
Figura 6: Glomérulos e Túbulos Contorcidos proximais e distais.

Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

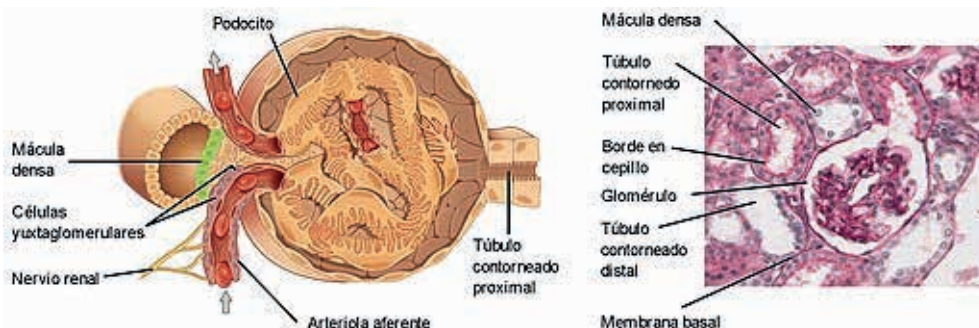
Figura 7: Glomérulo

Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

A **filtração glomerular** é um processo no qual o sangue é empurrado através de pequenos vasos sanguíneos aglomerados em uma cápsula e são chamados de **glomérulos**, presentes nos rins. Esses glomérulos têm uma estrutura fina que permite que líquidos e solutos sejam filtrados e passem para os túbulos renais, onde são processados para a formação da urina. A filtração glomerular é importante para remover resíduos e excesso de líquidos do sangue, mantendo o equilíbrio adequado de água e eletrólitos no organismo. Problemas na filtração glomerular podem levar a problemas renais e até mesmo a falha renal. Nesse processo, aproximadamente 20% do plasma sanguíneo passa dos capilares para o espaço de Bowman e cujos componentes, presentes nesse ultrafiltrado, são praticamente iguais aos do plasma sanguíneo, com exceção de proteínas, substâncias que estão ligadas às proteínas plasmáticas e células sanguíneas (hemácias). Os outros 80% do sangue que não foram filtrados circulam dentro do glomérulo e saem pela arteríola eferente. Todo esse sangue passa pelo sistema peritubular, o que permite que durante o trajeto muitas substâncias consigam ser secretadas para os túbulos e absorvidas.

Algumas estruturas microscópicas contribuem para a eficiência da filtração glomerular, as quais destacam-se o endotélio do capilar, a membrana basal do endotélio e a parede da cápsula de Bowman. O endotélio do capilar apresenta fenestrações que permitem a passagem de substâncias maiores, incluindo algumas proteínas. No entanto, após essa camada encontra-se uma membrana basal contínua e densa que impede a passagem de estruturas maiores e permite apenas a passagem das menores. Essa membrana basal é subdividida em lâmina densa, localizada no centro, e lâmina rara, presente interna e externamente, formando uma estrutura semelhante a um “sanduíche”.

Além disso, há outra barreira de filtração composta por um prolongamento da membrana de Bowman, que forma os podócitos e pedicelos. Essas estruturas aderem à parte final da membrana basal, chamada de lâmina rara externa, e há um espaço muito pequeno entre os podócitos e pedicelos, de aproximadamente 30 nanômetros de diâmetro, denominados fendas de filtração. Mas ainda há outra barreira elétrica, constituída por ácido siálico, que confere uma carga geral negativa à barreira de filtração, repelindo macromoléculas de carga negativa.

Obs: é importante lembrar que essa carga na membrana não influencia na filtragem de pequenos íons, pois eles são muito pequenos. Exemplos: sódio, potássio, cloreto, entre outros.

Figura 8: Representação Esquemática do Glomérulo e a Microbiologia da Membrana Filtrante Glomerular

Fonte: MAESTRO VIRTUALE. Glomérulo Renal: Estrutura, Funções e Patologias, 2023.

A passagem de substâncias através da barreira hemato urinária ocorre quando as forças de Starling (coloidosmótica do capilar, hidrostática da cápsula de Bowman e hidrostática do capilar) atuam em direções opostas e se sobrepõem, permitindo a passagem de substâncias do capilar para o espaço de Bowman. Existem mecanismos que regulam a velocidade de passagem desse ultrafiltrado, que serão descritos mais adiante.

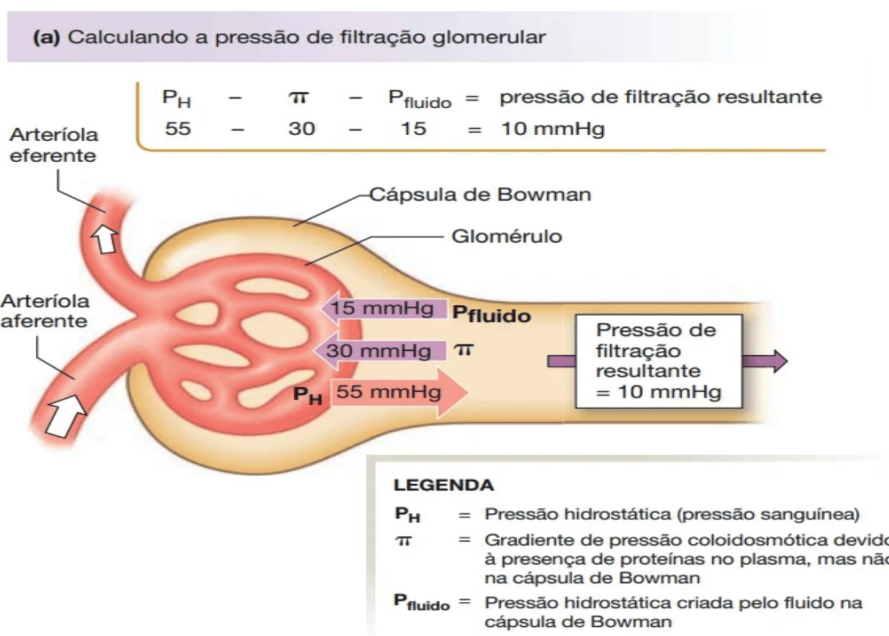
A pressão hidrostática do capilar glomerular consiste na pressão exercida pelo sangue nos capilares glomerulares do rim. Essa pressão é gerada pela força de bombeamento do coração e pela resistência dos vasos sanguíneos e favorece o processo de filtração. Quando o sangue flui pelos capilares glomerulares, a pressão hidrostática do sangue empurra os fluidos e solutos através dos poros na parede dos capilares glomerulares, permitindo que eles sejam filtrados para dentro da cápsula renal. Essa pressão é constante e elevada durante todo o percurso do capilar dentro do glomérulo, enquanto diminui nos outros capilares sistêmicos. Tal característica evita que o plasma seja filtrado em áreas impróprias, o que poderia levar a um quadro de edema.

Por sua vez, a pressão coloidosmótica, também conhecida como pressão osmótica, é a pressão exercida pelos solutos no plasma sanguíneo e outros fluidos corporais. Essa pressão é gerada pela concentração de proteínas, como albumina e globulina, que são dissolvidas no líquido circulante do corpo, muito muito grandes para atravessar os poros dos capilares; por essa razão elas permanecem no plasma sanguíneo, gerando uma pressão que puxa o líquido de volta para os capilares. A pressão coloidosmótica é essencial para manter o equilíbrio adequado entre o fluido dentro e fora dos capilares, sendo assim contrária à filtração glomerular.

A terceira força envolvida no processo de filtração é a pressão exercida pela Cápsula de Bowman. Uma vez que nesse espaço não há a presença de proteínas em virtude das barreiras de filtração glomerulares, a concentração de água nesse espaço seja maior que a existente no plasma sanguíneo. Essa diferença de concentração favorece o movimento, por osmose, de água da cápsula para o interior dos capilares, dificultando assim o processo de filtração.

Em situações normais no glomérulo, a pressão coloidosmótica é bastante reduzida, com tendência a atingir níveis próximos a 0 mmHg. Nos capilares sistêmicos, a pressão coloidosmótica que os tecidos exercem sobre o capilar é significativamente maior em comparação à pressão no rim.

No que concerne à pressão coloidosmótica plasmática nos capilares do glomérulo, esta apresenta variabilidade, situando-se em torno de 25 mmHg próximo à arteriola aferente e 35 mmHg próximo à arteríola eferente. Esse fenômeno ocorre porque as proteínas plasmáticas não são filtradas, o que leva a um aumento da pressão no capilar glomerular na hora da saída pela arteríola eferente (menos plasma e mais proteínas). Por fim, a pressão hidrostática da cápsula de Bowman é elevada em decorrência da resistência hidráulica.

Figura 9: Pressões Envolvidas na Filtração Glomerular

Fonte: SILVERTHORN: Fisiologia humana, uma abordagem integrada. 7. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Existem alguns fatores que alteram as forças de Starling de acordo com a necessidade sistêmica:

A alteração da pressão hidrostática do capilar (PCG) ocorre devido à constrição das arteríolas aferentes e eferentes. A constrição da arteríola eferente aumenta a taxa de filtração glomerular, pois o sangue circula por mais tempo dentro do glomérulo, o que aumenta a pressão dentro dele (PCG). Em contrapartida, se houver constrição da arteríola aferente, ocorrerá o oposto, ou seja, diminuição da quantidade de sangue que entra no glomérulo (fluxo sanguíneo renal), resultando em diminuição da pressão dentro do glomérulo (PCG), o que reduz o ritmo de filtração glomerular. A alteração da pressão coloidosmótica está relacionada com a concentração das proteínas plasmáticas presentes no sangue do capilar glomerular. Se a concentração sanguínea de proteínas aumentar (exemplo: hipovolemia), ocorrerá diminuição da filtração glomerular devido ao aumento da pressão coloidosmótica do capilar. Por outro lado, se a concentração dessas proteínas plasmáticas diminuir, ocorrerá aumento da taxa de filtração glomerular devido à diminuição da pressão coloidosmótica do capilar glomerular. As alterações hidrostáticas na cápsula de Bowman ocorrem mais em situações patológicas, como quando o paciente apresenta um cálculo renal. Nesse caso, o aumento da pressão hidrostática na cápsula diminui o ritmo de filtração glomerular devido à força retrógrada gerada pelo retorno do ultrafiltrado dos túbulos para a cápsula.

Para determinar a taxa de filtração glomerular, é necessário administrar uma substância que seja totalmente depurada, ou seja, quando ela passar pelo glomérulo, a concentração dessa mesma substância no ultrafiltrado será igual à do plasma sanguíneo (clearance de 100%). É importante lembrar que a substância deve ser inerte e não pode se ligar a nenhuma proteína ou substância presente no sangue, nem ser reabsorvida em nenhuma porção tubular. Na clínica, a substância mais comumente utilizada para o cálculo do ritmo de filtração glomerular é a creatinina.

A **regulação do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular** é essencial para manter a homeostase do organismo e garantir o bom funcionamento renal. Vários mecanismos de autorregulação e feedbacks fisiológicos trabalham juntos para manter a pressão arterial, fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular dentro de limites saudáveis. Esses mecanismos incluem o controle miogênico, feedback tubuloglomerular, controle pelo sistema nervoso simpático e feedback pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). A interação complexa entre esses mecanismos permite a regulação precisa do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular para manter a homeostase do organismo.

→ Segue abaixo a descrição dos mecanismos regulatórios mencionados anteriormente:

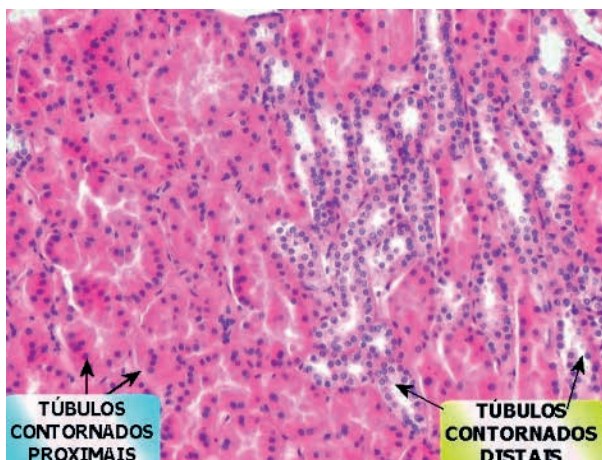
1. Mecanismo miogênico: baseado na resposta das células musculares lisas das arteríolas à mudanças na pressão arterial. A distensão das arteríolas aferentes (ocorre quando a pressão arterial está elevada) leva a uma contração reflexa das células musculares lisas, reduzindo o diâmetro do vaso e, portanto, diminuindo o fluxo sanguíneo renal. Da mesma forma, uma diminuição na pressão arterial causa o relaxamento das células musculares lisas, aumentando o diâmetro das arteríolas aferentes e, portanto, aumentando o fluxo sanguíneo renal.
2. Mecanismo tubuloglomerular, que envolve a interação entre a mácula densa e as células justaglomerulares. A mácula densa é sensível à concentração de íons sódio no fluido tubular e, em resposta a uma redução na concentração de sódio, estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares. A renina causa a vasoconstrição das arteríolas aferentes e aumenta a resistência vascular renal, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e aumentando a pressão hidrostática glomerular. O aumento da pressão hidrostática glomerular ajuda a manter a taxa de filtração glomerular estável.
3. Feedback pelo sistema nervoso simpático também regula o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A estimulação do sistema nervoso simpático causa a vasoconstrição das arteríolas renais, aumentando a resistência vascular renal e diminuindo o fluxo sanguíneo renal. A vasoconstrição também reduz a taxa de filtração glomerular, protegendo o rim contra o aumento da pressão arterial.
4. Feedback pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) regula a pressão arterial e a taxa de filtração glomerular. A liberação de renina pelas células justaglomerulares em resposta a uma redução na pressão arterial ou a uma estimulação simpática converte o angiotensinogênio em angiotensina I (no fígado), que é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) nos pulmões. A angiotensina II causa a vasoconstrição das arteríolas eferentes, aumentando a resistência vascular renal e, portanto, aumentando a pressão hidrostática glomerular e a taxa de filtração glomerular.

O produto resultante do processo de filtração, denominado ultrafiltrado, entra na estrutura seguinte do túbulo renal, o Túbulo **contorcido proximal**, constituído de epitélio **cúbico simples**, rico em mitocôndrias com microvilosidades, formando a "**borda em escova**". São mais acidófilos vistos na lâmina. O ultrafiltrado do espaço urinário passa pelo TCP sendo **reabsorvido** em sua maioria, uma vez que esse túbulo é altamente permeável à água e local onde ocorre a reabsorção de sódio, cloreto, glicose e aminoácidos e eliminação da uréia. É importante salientar que 2 processos muito importantes ocorrem nos túbulos renais a **reabsorção tubular** e a **excreção tubular**.

A reabsorção tubular é uma das etapas do processo de formação da urina que ocorre nos túbulos renais, onde ocorre a recuperação de nutrientes e água necessários para o corpo. Essa etapa é fundamental para manter o equilíbrio hidroeletrolítico do organismo, pois permite que os nutrientes e a água que foram filtrados no glomérulo renal voltem para a corrente sanguínea, evitando sua perda excessiva pela urina. A reabsorção renal envolve a passagem de substâncias do filtrado tubular, que é composto de água e diversas

substâncias filtradas pelo glomérulo renal, de volta para o sangue. Ela ocorre por meio de mecanismos ativos e passivos, envolvendo o transporte de íons e moléculas através das células dos túbulos renais. Dessa forma, as substâncias que são reabsorvidas incluem glicose, aminoácidos, eletrólitos como sódio e cloreto, bem como a maioria da água filtrada.

A secreção tubular é responsável por remover do sangue algumas substâncias que não foram filtradas pelo glomérulo renal, mas que precisam ser eliminadas do corpo, como por exemplo, algumas drogas, toxinas, íons hidrogênio e potássio. A secreção tubular ocorre principalmente na porção distal dos túbulos renais e envolve a passagem dessas substâncias do sangue para o filtrado tubular, que se encontrarão na composição da urina para ser eliminada do corpo. Essa passagem é realizada por mecanismos ativos de transporte, que utilizam bombas moleculares para mover essas substâncias das células dos túbulos renais para o filtrado tubular, a secreção também tem uma importante função na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico do corpo. Esses processos serão descritos posteriormente.

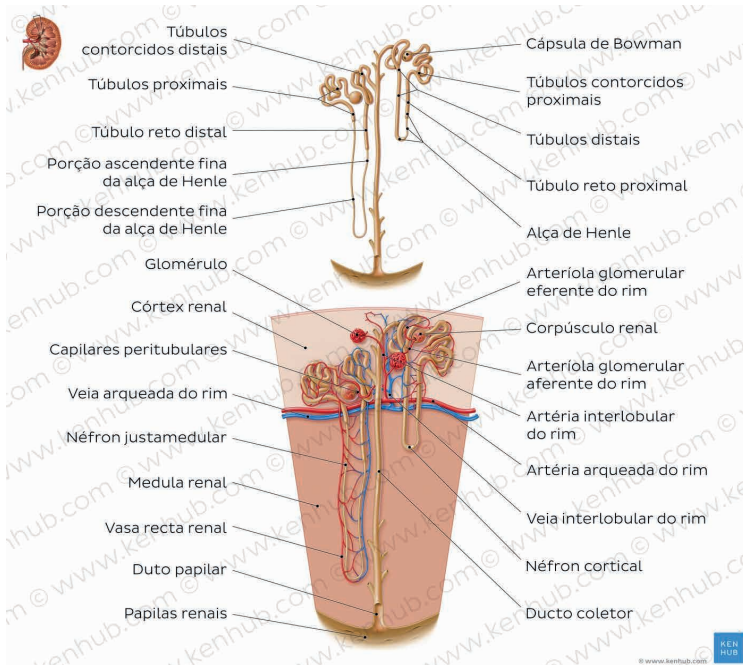
Figura 10: Túbulos Contorcidos Distais e Proximais

Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

A grande quantidade de mitocôndrias presente nas células do túbulo contorcido proximal estão intimamente ligadas à grande quantidade de bombas de sódio e potássio, localizadas na membrana basal da célula tubular, e atua bombeando 3 íons sódios para o líquido intersticial e 2 íons potássios para o citosol da célula tubular. Dessa maneira tem-se a formação de um gradiente de concentração que favorece a passagem de sódio do lúmen do túbulo para o citoplasma da célula tubular, via canal seletivo de sódio, conhecido como ENaC. Além disso, a reabsorção de sódio cria um gradiente elétrico positivo e, consequentemente, o ânion cloreto é puxado e passa entre as células tubulares para o interstício.

Com a saída do íon sódio, o filtrado passa a ser mais diluído e por osmose a água é reabsorvida por canais conhecidos como **aquaporinas**. O gradiente de concentração formado pelo sódio também favorece a reabsorção de outras substâncias, tais como aminoácidos e glicose. A reabsorção de glicose, por sua vez, ocorre por meio do co-transportador SGLT, que transporta uma molécula de sódio e uma de glicose para o meio intracelular, enquanto que o transportador tipo GLUT lança a glicose para o líquido intersticial.

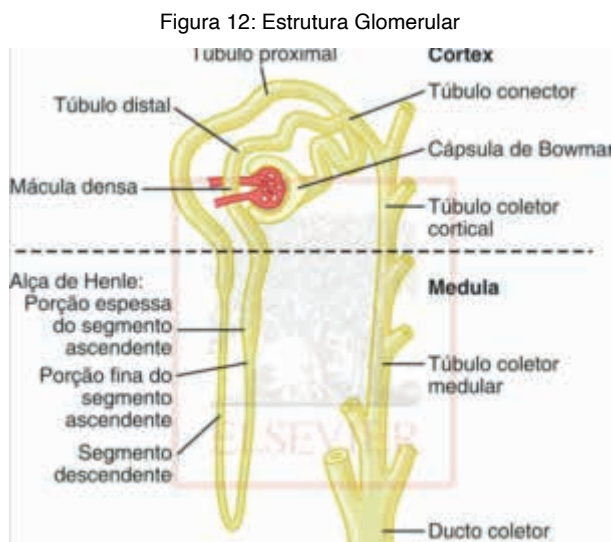
No túbulo contorcido proximal também ocorre a reabsorção de bicarbonato, que é realizada por co-transportadores presentes na membrana basolateral, que lançam o íon sódio e bicarbonato para o líquido intersticial.

A alça de Henle é uma estrutura em formato de U, com um segmento delgado interposto em dois segmentos espessos, localizados na região córtico-medular e iniciam seu trajeto na região cortical e se dirigem para a região medular, sendo curtas nos néfrons corticais são e longas nos néfrons justamedulares. É dividida em três segmentos: segmento fino descendente, segmento fino ascendente e segmento espesso ascendente. O segmento fino **descendente** é continuação do TCP, pouco corado e absorve **15% da água** filtrada por osmose, via aquaporinas, tendo em vista que conforme a alça desce em direção a medula, há o aumento da osmolaridade ao redor dos tubos e consequentemente a passagem para o interstício via aquaporinas é favorecida. Já o segmento espesso **ascendente** é contínuo com o TCD e totalmente **impermeável** à água. Nesta porção, há reabsorção de 25% de **NaCl, K +, Ca 2+ e HCO3-**, processo mediado, principalmente, pelo co-transportador NKCC que lança os íons sódio, potássio e dois íons cloretos do lúmen tubular para dentro da célula tubular e, posteriormente, os canais os canais de potássio e cloreto jogam esse íons para o líquido intersticial. No **segmento descendente fino** temos moderada permeabilidade a íons e moléculas e é constituído de epitélio pavimentoso simples. O **ramo espesso ascendente** é formado por epitélio cúbico ou colunar simples e faz reabsorção de íons como: Na+, Cl-, K+, Ca+ e outros íons.

Figura 11: Organização dos Túbulos Renais

Fonte: Kenhub, 2023.

O **Túbulo Contorcido Distal** é formado por epitélio **cúbico simples**. Suas células **são menores** e **menos acidófilas com** citoplasma **mais claro**.A primeira porção do túbulo forma a mácula densa que compõe o aparelho justaglomerular que possui sensibilidade às concentrações dos íons de Sódio e de Cloro, o que gera um sinal molecular que altera o calibre da arteríola aferente, regulando assim a **filtração glomerular**. A segunda parte do túbulo é diluidora e reabsorve solutos, sendo impermeável a água e uréia, tornando o conteúdo tubular mais diluído. Nessa região, ocorre principalmente reabsorção de cloreto de sódio e isso se deve principalmente à presença do co-transportador NCC, que bombeia sódio e cloreto para dentro das células tubulares, enquanto que a bomba de sódio e potássio bombeia íon sódio para o interstício e íon potássio para dentro do lúmen tubular. Em situações de aumento da osmolaridade do líquido extracelular, a neuro-hipófise secreta vasopressina, que atua sobre as células principais, concentradas na porção final do túbulo distal e nos túbulos conectores. Uma vez que a vasopressina interage com os receptores presentes nessas células, há ativação de proteínas G e produção de segundos mensageiros, de maneira que o resultado final é a inserção aquaporinas tipo 2 na membrana apical das células principais e, consequentemente, tem-se maior reabsorção de água. Além disso, as células principais também reabsorvem cloreto de sódio e secretam íon potássio, devido a presença do canal específico de sódio, ENaC, e também a bomba de sódio e potássio. Na membrana apical da célula principal, também está presente o co-transportador KCC, que lança concomitantemente íons potássio e cloreto para o lúmen tubular.

Os ductos coletores dividem-se em Túbulo coletor cortical e Ducto medular. O **Túbulo coletor cortical** é formado pelas células principais e intercaladas. As células principais reabsorvem água e íon sódio e secretam íon potássio para o interior do túbulo, enquanto as intercaladas reabsorvem íon potássio e secretam H+. Já o **ducto coletor medular** é o local de processamento final da urina, permeável a água e dependente do hormônio **ADH.**

Figura 12: Estrutura Glomerular

Fonte: RESUMOS MEDICINA. Tudo sobre Histologia do Sistema Urinário, 2023.

No final dos túbulos distais e nos ductos coletores, além das células principais, também existem as células intercalares alfa e beta, sendo que as células alfa intercalares secretam íon hidrogênio e reabsorvem íon potássio, enquanto que as células beta intercalares secretam íon bicarbonato e reabsorvem hidrogênio e cloreto.

De modo prático, o caminho que a urina realiza, internamente no rim após sua formação é: Papila renal → Cálices menores → Cálices maiores (formados por 2 ou 3 cálices menores) → Pelve renal → Ureter.

AÇÃO DOS FÁRMACOS

Furosemida

É um fármaco que age sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição do co-transportador NKCC, presente na membrana luminal e tem a função de reabsorver os íons cloreto e potássio simultaneamente. Ao inibir esse transportador, a Furosemida aumenta a quantidade de sódio no lúmen tubular, íon altamente osmótico, que provoca a retenção de água no túbulo, aumentando a excreção de água.

É um medicamento que também atua como anti-hipertensivo, e seu uso prolongado pode levar a quadros de hiponatremia, devido à redução de sódio sérico, assim como hipocalcemia e hipocalemia, decorrentes da redução de cálcio e potássio séricos, íons que também têm seu transporte alterado pelo uso do fármaco em questão.

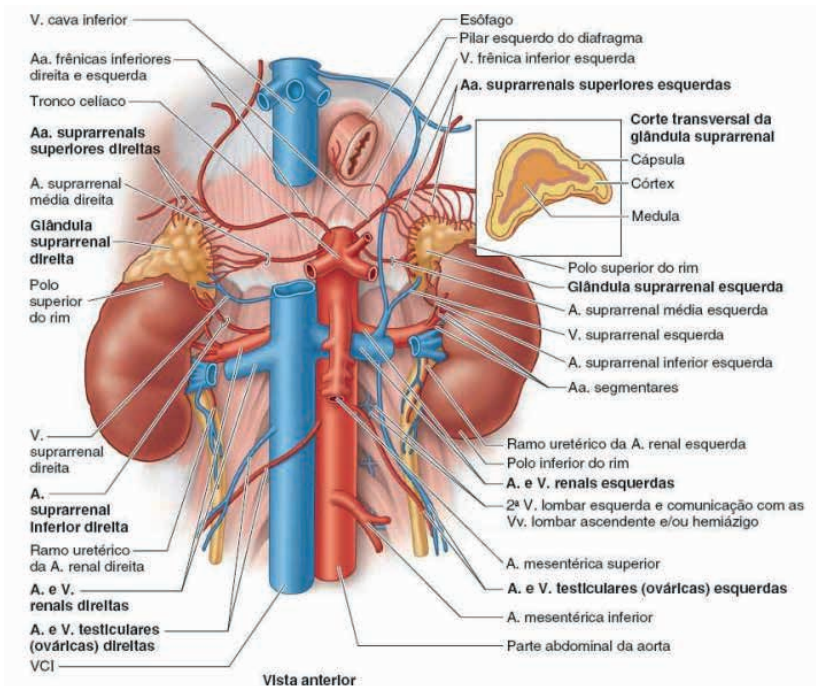
Tiazídicos (hidroclorotiazida e metazolona)

Esses fármacos agem sobre a parte inicial dos túbulos distais. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da bomba de sódio e potássio presente na membrana luminal. Atuam como diuréticos, sendo possíveis substitutos da furosemida.

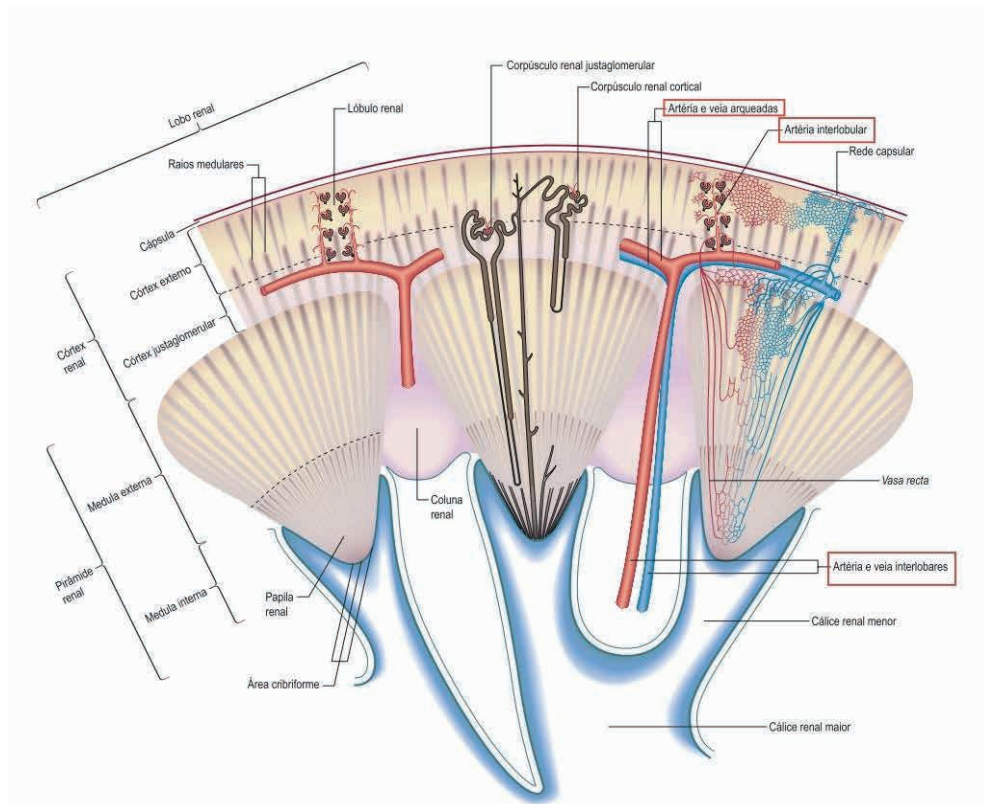
Espironolactona:

É um fármaco que age sobre os túbulos coletores. Nessa região há uma atividade intensa da bomba de sódio e potássio, com consequente aumento da taxa de excreção do potássio. Ademais, há o bloqueio da secreção ativa de íon hidrogênio por células alfa intercaladas.

Neurovasculatura

Figura 13: Vasos Renais

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A irrigação dos rins é feita pelas artérias renais (Figura 13), que surgem entre os níveis de L1 e L2, nas laterais da *A. aorta abdominal*, logo abaixo da origem da A. mesentérica superior. A *A. renal direita* é mais longa e passa posteriormente à veia cava inferior, veia renal direita, cabeça do pâncreas e porção ascendente do duodeno. Já a *A. renal esquerda* é mais curta, passando posteriormente à *veia renal esquerda,* corpo do pâncreas e veia esplênica. Depois de entrar no rim a artéria renal se divide em artérias interlobares (que passam através das colunas renais pelas laterais das pirâmide); na junção corticomedular as artérias interlobares mudam de uma direção vertical para horizontal, dando origem às artérias arqueadas; ramos verticais das artérias arqueadas entram no córtex renal e tornam-se artérias interlobulares (Figura 14) que se ramificam várias vezes para formar as arteríolas aferentes que, por sua vez, formam a rede capilar glomerular que prosseguem na arteríola eferente.

Figura 14: Artérias Interlobulares

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Acerca das veias renais (Figura 13), a veia renal esquerda é 3 vezes maior e mais superior que a direita, e por essa razão a nefrectomia de doador vivo é preferencialmente realizada nesse lado. Além disso, a veia renal esquerda cruza a artéria aorta abdominal anteriormente, cruzamento este imediatamente abaixo da artéria mesentérica superior. Vale citar que o decúbito dorsal prolongado em gestantes pode ocasionar compressão da veia renal esquerda, isso porque a artéria mesentérica superior exerce uma pressão sobre ela.

Sobre os nervos do rim, esses se originam no plexo renal, formado por fibras simpáticas e parassimpáticas, sendo suprido por fibras dos nervos esplânicos abdominopélvicos.

Ureter

Os ureteres são ductos musculares, de 25 a 30 cm de comprimento, com função de conduzir urina dos rins para a bexiga. Eles apresentam o seguinte caminho: Saem inferiormente, dos ápices das pelves renais nos hilos renais, passam sobre a margem da pelve na bifurcação das artérias ilíacas comuns, passam ao longo da parede lateral da pelve e entram na bexiga urinária. Ademais, atravessam a bexiga, obliquamente, o que impede o refluxo da urina.

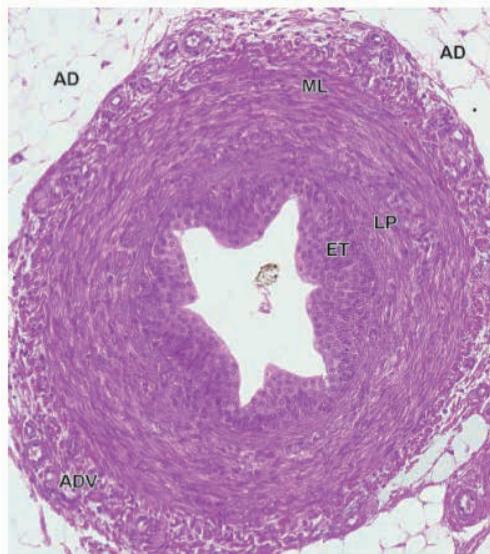
Os nervos da parte abdominal, originados dos plexos renal, aórtico e mesentérico superior, são responsáveis pela inervação ureteral. A dor é conduzida por fibras aferentes viscerais que acompanham retrogradamente as fibras simpáticas chegando a nível medular de T10-L2. A dor pode ser localizada, inguinal ipsilateral, e referida em áreas cutâneas inervadas de T10-L2. Em homens, o nervo genitofemoral parte de L1, de modo que pode existir dor referida na bolsa escrotal quando tratamos de cálculos ureterais.

Os ureteres são compostos histologicamente por três túnicas (Figura 15):

- **Mucosa:** Epitélio de revestimento (de transição), cuja forma modifica-se de acordo com o grau de distensão apoiado sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo

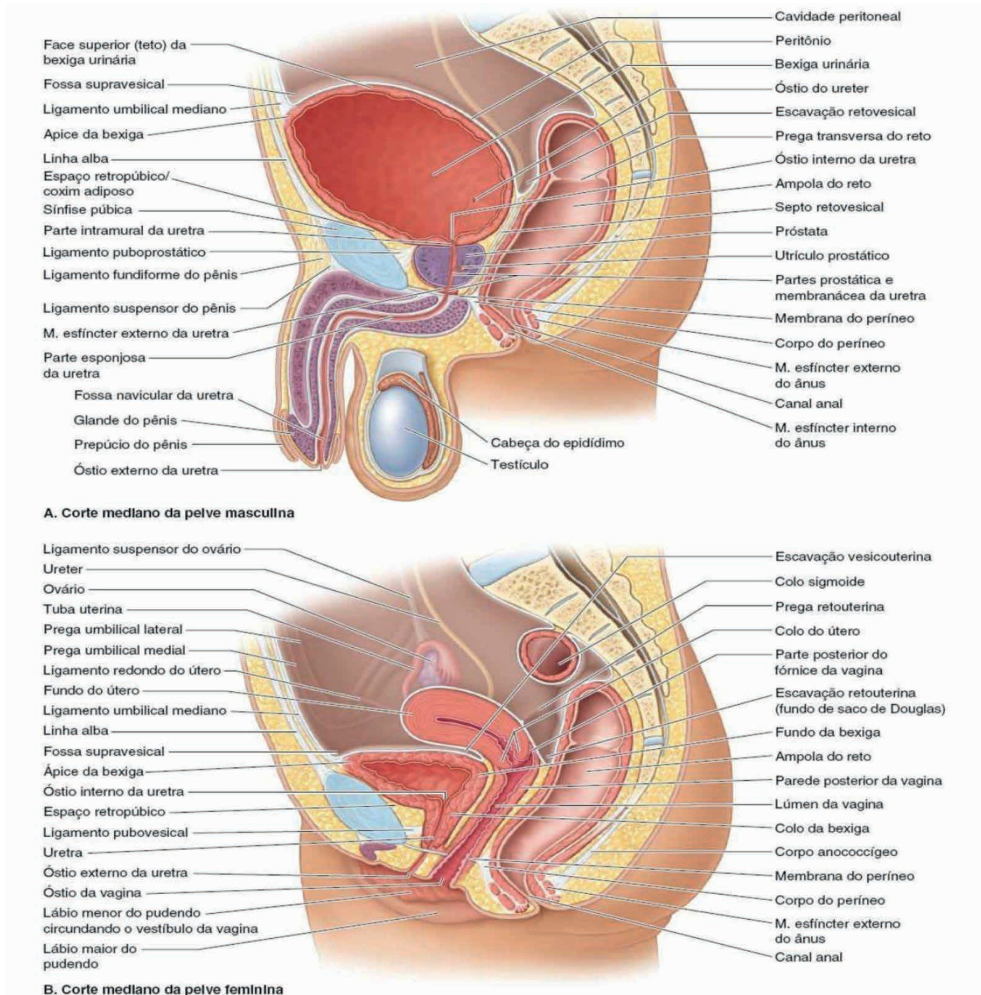
- **Muscular:** Formada por duas camadas musculares, uma circular interna e outra longitudinal externa

- **Adventícia:** Composta por tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo

Figura 15: Corte transversal do ureter (LP: Lâmina própria; ML: Músculo liso; ET: Epitélio de transição; AD: Adventícia)

Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José; ABRAHAMSOHN, Paulo. Histologia básica. 13. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

Bexiga

A bexiga é uma **víscera oca** (Figura 16), com paredes musculares que funciona como um reservatório temporário de urina, sendo marcada por **grande distensibilidade**. Quando está vazia se encontra na pelve menor, parcialmente superior e posterior aos ossos púbicos, inferior ao peritônio, apoiada sobre o púbis e a sínfise púbica anteriormente, sobre a parede vaginal anterior ou a próstata. Seu colo é fixado pelos ligamentos laterais vesicais e arco tendíneo da pelve (principalmente o componente anterior - ligamento pubovesical ou puboprostático em homens). Nas mulheres, ainda existe o paracolpo (inserção lateral da vagina ao arco tendíneo da fáscia da pelve), que funciona como fator indireto para sustentação da bexiga.

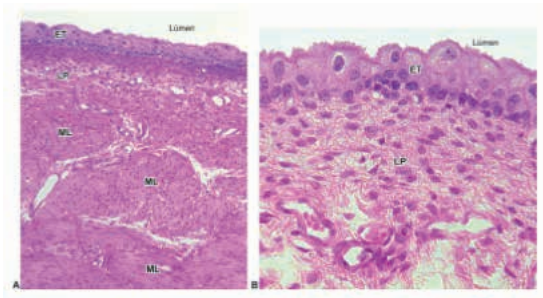
Figura 16: Anatomia da Bexiga.

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A bexiga, assim como o ureter, também é composta por **três túnicas** (Figura 17):

- **Mucosa:** Epitélio estratificado de transição sobre a lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo

- **Muscular:** Constituída por uma camada muscular circular média e camadas longitudinais interna e externa

- **Adventícia:** Formada por tecido conjuntivo fibroelástico, envolve externamente a bexiga

Figura 17: Corte transversal da parede da bexiga (ET: Epitélio de transição; LP: Lâmina própria; ML: Músculo liso)

Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José; ABRAHAMSOHN, Paulo. Histologia básica. 13. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018

As paredes da bexiga urinária contém **pregas**, assim como as paredes do ureter. Desse modo, conforme o enchimento da bexiga, as pregas achatam-se e, consequentemente, o volume da bexiga aumenta, com um aumento mínimo da pressão intravesical. Ademais, as paredes da bexiga são formadas pelo músculo detrusor e o colo possui o **músculo esfíncter externo** que é involuntário e evita a ejaculação retrógrada. Os óstios dos ureteres e o óstio interno da uretra estão localizados nos ângulos do **trígono da bexiga**. O músculo detrusor, que constitui a parede da bexiga, forma alças ao redor do óstio do ureter.

As principais **artérias** que irrigam a bexiga urinária são ramos das artérias ilíacas internas: As artérias vesicais superiores, as artérias vesicais inferiores, em homens, e as artérias vaginais substituem as artérias vesicais inferiores, nas mulheres. A **drenagem** se dá pelo plexo venoso vesical, cujas veias são tributárias da veia ilíaca interna e possuem nomes semelhantes aos das artérias que acompanham.

Na **inervação simpática**, as fibras partem dos níveis lombar superior e torácico inferior da medula espinhal, chegando aos plexos vesicais pelos plexos e nervos hipogástricos. Já as **fibras parassimpáticas** partem dos níveis sacrais, sendo conduzidas pelos nervos esplâncnicos pélvicos e plexo hipogástrico inferior. A inervação parassimpática será responsável por inibir o músculo esfíncter externo da uretra (permitindo a urina fluir para a uretra), enquanto a simpática estimula a contração (evitando o refluxo de sêmen para a bexiga durante a ejaculação). A parte superior da bexiga urinária é peritonizada, logo, está acima da linha de dor pélvica, com isso, as fibras nervosas dessa porção seguem no sentido retrógrado à via simpática até o nível medular de T11-L2/L3.

Na bexiga urinária é o local onde ocorre o **reflexo da micção.** Neste órgão há o armazenamento da urina, fluido que não se altera após a saída dos ductos coletores, percorrendo a pelve renal e os ureteres por meio de contrações rítmicas da musculatura lisa, até ser depositado na bexiga urinária.

A micção é um reflexo espinal simples submetido aos controles consciente e inconsciente dos centros superiores do encéfalo.

Conforme a bexiga urinária vai enchendo de urina, os receptores de estiramento enviam sinais para a medula espinal por meio de neurônios sensoriais, região onde há integração da informação recebida e transferência para dois conjuntos neuronais. Há o estímulo dos neurônios parassimpáticos que inervam a musculatura lisa da parede da bexiga urinária, provocando sua contração, o que aumenta a pressão sobre o conteúdo ali presente. Nesse momento os neurônios motores somáticos responsáveis pela inervação do esfíncter externo da uretra são inibidos.

A pressão exercida pela urina força a abertura do esfíncter interno da uretra, enquanto o esfíncter externo relaxa. Nesse momento, a urina é excretada do corpo, passando pela uretra, com o auxílio da gravidade.

Naqueles que já possuem controle dos esfíncteres, o reflexo da micção pode ser inibido por um estímulo cortical consciente processado por centros no tronco encefálico e córtex cerebral. Sendo assim, o indivíduo é capaz de manter o reflexo da micção inibido até que deseje conscientemente urinar, momento em que, os mesmo centros que antes inibiam a micção, removem a inibição e facilitam o reflexo, cessando a contração do esfíncter externo da uretra.

VOCÊ SABIA?

Há indivíduos que podem ter o reflexo da micção alterados por fatores conscientes e emocionais, como é o caso da "bexiga tímida". Esse é um transtorno psicológico, chamado de Parurese, no qual o indivíduo não consegue urinar diante da presença de outro, seja essa real ou imaginária. Para essas pessoas, a micção pode ser algo intimidador e que desperta ansiedade, devido principalmente a fatores emocionais relacionados a experiências traumáticas. Assim, o esfíncter externo dessa pessoa permanece contraído até que a situação de estresse cesse e estímulos corticais sejam enviados e interrompam a inibição da micção.

Uretra

A uretra masculina é um tubo de 18 a 22 cm que conduz a urina da bexiga até o óstio externo da uretra. A uretra é dividida em **quatro segmentos:**

- Intramural: Pré-prostática
- Prostática: Revestida por epitélio de transição. Começa na bexiga e atravessa a próstata
- Membranosa (membranácea): Revestida por epitélio pseudoestratificado colunar
- Esponjosa (peniana): Essa parte é envolvida pelo corpo esponjoso do pênis

Já a uretra feminina tem cerca de 4 cm de comprimento. A camada mucosa apresenta micro pregas longitudinais, a lâmina própria, que é formada por fibras elásticas, além da túnica muscular, que é constituída por camadas interna de músculo liso e externa de músculo estriado. O óstio interno da uretra da bexiga urinária feminina não está organizada em um esfíncter interno. O óstio externo se encontra no vestíbulo da vagina. Homólogo à próstata existem as glândulas uretrais.

A uretra masculina é inervada pelo plexo prostático e a uretra feminina, pelo plexo vesical e no nervo pudendo.

Pelve

Superiormente, a pelve (Figura 18) é delimitada por um traço reto entre a parte superior da sínfise púbica (localizada anteriormente) e o promontório sacral (posteriormente). A parte inferior da pelve (assoalho pélvico), por sua vez, é composta pelo diafragma da pelve (Figura 19) musculofascial, isto é, o *músculo isquiococcígeo* somado ao *músculo levantador do ânus*. Lembre-se que o músculo levantador do ânus é formado pelo *músculo puborretal, músculo pubococcígeo* e *músculo iliococcígeo*, além de outro músculo que varia com o sexo, como o *músculo puboprostático,* nos homens, e o *músculo pubovaginal* nas mulheres. É importante citar que a fixação do diafragma da pelve à fáscia obturatória é o que divide o *músculo obturador interno* em parte pélvica superior e parte perineal inferior.

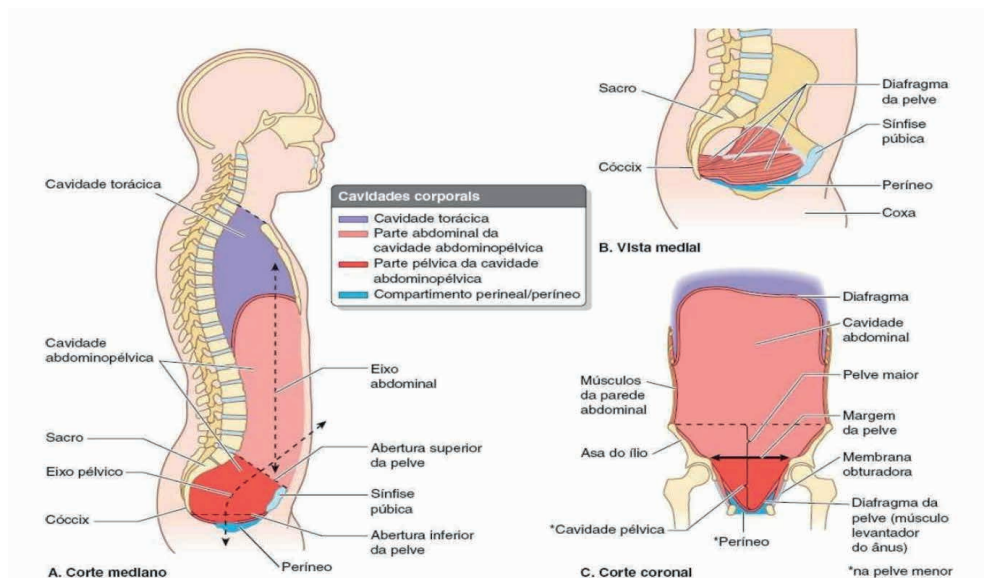
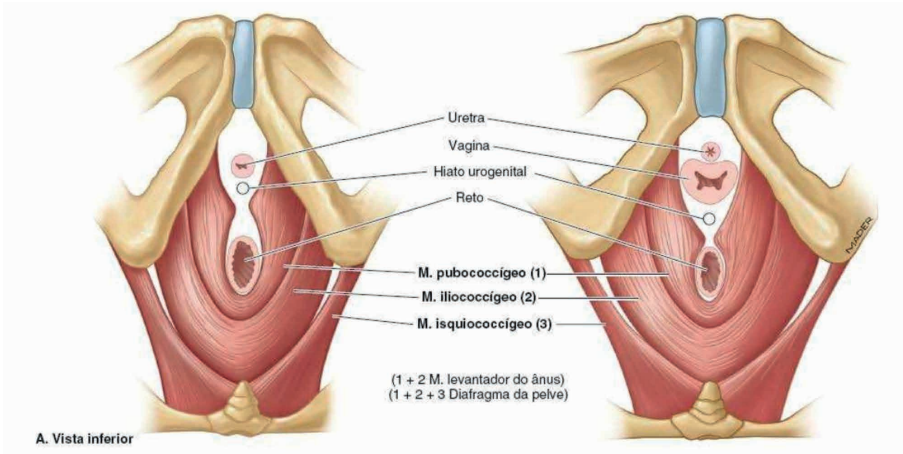
Figura 18: Delimitação da pelve

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Figura 19: Diafragma da pelve.

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Posteriormente a pelve é delimitada inferiormente pelo o cóccix e a parte inferior do sacro, limite anteroinferior feito pela púbis e sínfise púbica e suas paredes laterais limitadas pelos ossos do quadril e obturador interno.

Bioquímica - Equilíbrio Ácido-Base, Catabolismo de Aminoácidos e Ciclo da Ureia

Nícolas Ventura da Silva Mendes, Luís Mário Ladeira Resende Araújo

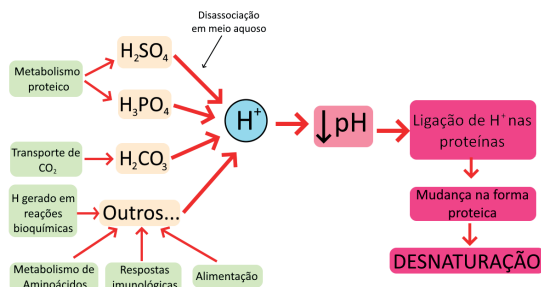
GERAÇÃO NATURAL DE ÁCIDOS PELO ORGANISMO

Devido a diversos fatores evolutivos, a dieta humana e a características peculiares do metabolismo humano, **há muita liberação de produtos ácidos na corrente sanguínea** e outros espaços corporais. O metabolismo de proteínas e aminoácidos, por exemplo, gera alguns ácidos fortes, como ácido sulfúrico e ácido fosfórico.

O próprio gás carbônico é quimicamente combinado com água pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico. Em meio aquoso, como no sangue, esses e outros ácidos se dissociam, liberando íons de hidrogênio. O acúmulo desses íons **abaixa o pH dos líquidos corporais**. Se nada for feito, esse excesso de H + será prejudicial às proteínas corporais, causando mudanças conformacionais, processo esse que culminará na **desnaturação proteica** e consequentemente, **perda de função**.

A faixa de pH ideal para o ser humano é estreita, variando de **7,35 - 7,45,** apresentando como média **7,4**. Portanto, mecanismos são necessários para que essa faixa de pH seja mantida (se nada for feito, o pH do sangue chegaria a valores próximos de **1**!), a fim de evitar danos à proteínas e outras moléculas corporais.

É válido ressaltar que o excesso de bases no corpo também é maléfico (mesmo isso sendo um processo relativamente raro). Se o pH sanguíneo for muito alto (básico, representando pouco hidrogênio), as moléculas das proteínas perderão íons de hidrogênio, causando mudanças conformacionais e também de função.

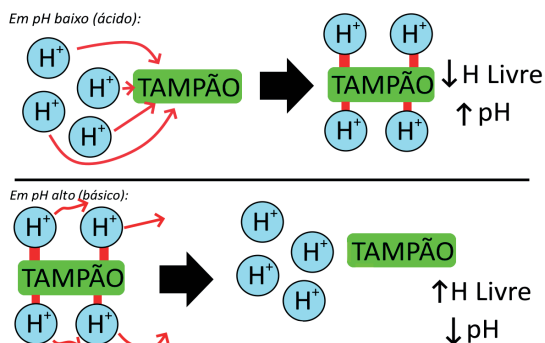
Figura 20: Esquema representativo da geração de íons hidrogênio pelo corpo e seus efeitos.

Fonte: Elaboração própria.

MECANISMOS DE EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

O corpo humano utiliza de três principais estratégias para manter o pH corporal em torno de 7,4: **Tamponamento, Ventilação e Compensação Renal**. Os três mecanismos estão ativos ao mesmo tempo. O mecanismo mais **rápido** é o tamponamento, enquanto que o mecanismo mais **potente** é a compensação renal. Vejamos esses mecanismos:

TAMPONAMENTO

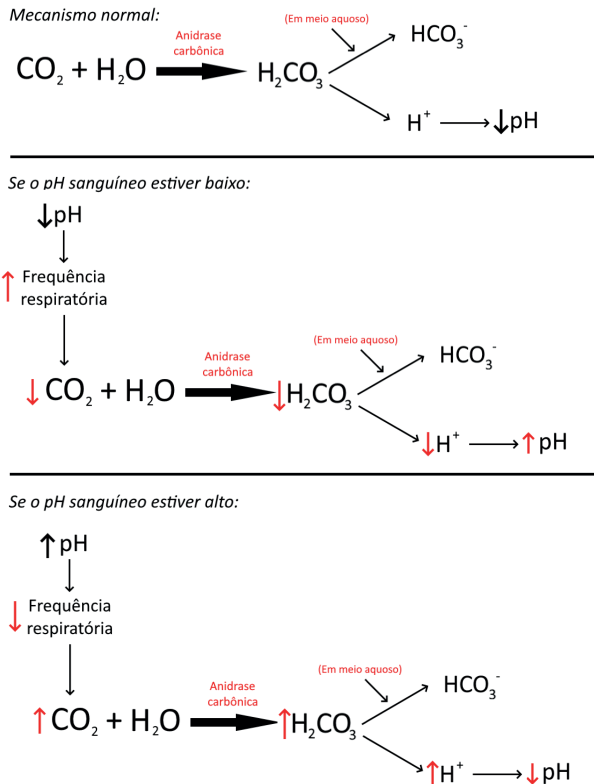
Os sistemas-tampão mais comuns no corpo são: **certas proteínas e aminoácidos, e outras substâncias iônicas.**

Figura 21: Demonstração dos mecanismos das substâncias-tampão.

Fonte: Elaboração própria.

COMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Outro mecanismo de controle do pH sanguíneo é a *compensação respiratória.* O dióxido de carbono, para ser transportado pelos líquidos corporais, pode ser associado à água pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico. Como visto anteriormente, esse ácido se dissocia prontamente em íons **bicarbonato** e **hidrogênio**. Logo, a presença de CO_2 no organismo tende a **reduzir o pH**, já que íons hidrogênio são liberados. Mesmo que haja a liberação de íons bicarbonato, o poder de diminuição do pH do hidrogênio supera o poder tampão do bicarbonato.

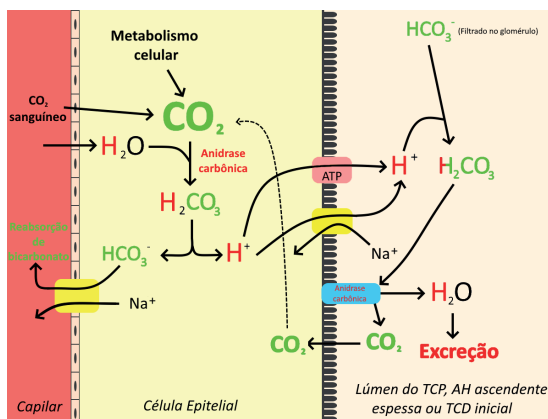
Existem **quimiorreceptores** que monitoram o pH sanguíneo. Esses receptores, ao perceberem uma redução no pH, causam estímulos nervosos que culminarão no **aumento da frequência respiratória (FR)**. Esse aumento na FR diminuirá a quantidade de CO_2 presente no organismo, consequentemente, reduzindo a formação de ácido carbônico, a liberação de hidrogênio e **aumentando o pH**. Se o pH estiver muito alto, a FR tenderá a diminuir, gerando o efeito contrário. A potência dessa compensação de redução da FR é menor que o seu aumento, já que uma FR muito baixa resultará em hipóxia.

Figura 22: Demonstração dos mecanismos de compensação respiratória do pH sanguíneo.

Fonte: Elaboração própria.

COMPENSAÇÃO RENAL

De longe, o mecanismo mais potente de controle do pH corporal é a excreção renal de íons hidrogênio e reabsorção de íons bicarbonato. Como dito acima, a produção de H pelo metabolismo é muito maior que a de elementos básicos, logo, seu excesso deve ser eliminado pelo corpo na urina. Geralmente, quase todos os íons H são excretados e todos os íons bicarbonato são reabsorvidos pelos rins. Os mecanismos utilizados pelos rins dependem da região do túbulo urinífero:

Túbulo Contorcido Proximal, Alça de Henle Ascendente Espessa, Início do Túbulo Contorcido Distal (Principal): O CO2 presente no interior da célula tubular (que veio de seus próprios processos metabólicos ou dos capilares sanguíneos) sofre ação da **anidrase carbônica** juntamente com água, formando ácido carbônico, que se dissocia em **H+ e HCO3-**. O **bicarbonato obtido é enviado aos capilares peritubulares** através de um cotransportador Na+/HCO3- ou um antiportador Cl-/HCO3+. O **hidrogênio**, por sua vez, é enviado ao túbulo, por meio de um antiportador Na/H (Na para dentro e H para fora da célula, funciona graças à bomba Na/K) ou por uma bomba de prótons (H-ATPase). Esse **hidrogênio que foi liberado no túbulo se junta com o HCO3** presente no mesmo (que foi excretado no glomérulo), **formando ácido carbônico** dentro do túbulo. Há, na **parede** dos túbulos a enzima **anidrase carbônica**, que, nesse caso, f**uncionará ao contrário, liberando CO2 e água no interior do túbulo**. **O CO2 entra na célula tubular por difusão**, e sofre a ação da anidrase carbônica, **reiniciando o ciclo**. Resumidamente, **a célula removerá H de seu interior** (e, logo, o **excretará**) e **reabsorverá o íon bicarbonato**, que estava presente no túbulo.

Figura 23: Mecanismo primário de compensação renal do pH corporal, no Túbulo Contorcido Proximal, Alça de Henle Espessa Ascendente e nas porções iniciais do Túbulo Contorcido Distal.

Legenda: O H em vermelho representa o caminho do hidrogênio para ser excretado, enquanto que o HCO_3 em verde representa o caminho de reabsorção do bicarbonato que foi filtrado no glomérulo / geração de novo bicarbonato.

Fonte:Elaboração Própria.

Maior parte do túbulo contorcido distal e início do túbulo coletor: Nesses locais, a lógica é a mesma, porém há apenas a **bomba de prótons** para a excreção de H e o antiportador (cotransportador antiporte) Cl/HCO3 para a **reabsorção** do bicarbonato.

Células intercalares beta do ducto coletor: Essas células funcionam basicamente do método **inverso** ao demonstrado acima, principalmente em casos de **alcalose**, onde o corpo precisa **reabsorver íons H e se livrar dos íons bicarbonato**. Para tal, a lógica citada acima é a mesma, porém, a bomba de prótons **manda H para o capilar**, e o **antiportador Cl/HCO3 manda bicarbonato para o túbulo**. Essa célula **não é muito ativa em situações normais.**

Geração de novo bicarbonato: Em todos os processos citados acima, perceba que **a secreção de H é acoplada, ou seja, depende, à reabsorção de bicarbonato**. Entretanto, no **final do túbulo urinífero** (TCD e TC), esse **bicarbonato foi quase todo reabsorvido**, mas **mais hidrogênio precisa ser excretado**. Nesse caso, ao invés de absorver o CO2 do **túbulo**, a célula pode **absorvê-lo do sangue** (capilar), **combiná-lo com água e transformá-lo em ácido carbônico**, que se disassociará em **hidrogênio**, que é **excretado** através da **bomba de prótons** e **bicarbonato**, que **retorna ao sangue**. Esse é o **novo bicarbonato, que age como tampão sanguíneo de pH**, como visto acima. Os **transportadores** de **hidrogênio só conseguirão mandar H para o túbulo enquanto a concentração desse íon nesse local não esteja muito elevada**. Em certo ponto, haverá tanto H na urina que os transportadores não conseguirão excretar mais. Esse é o **pH limitante da urina (em torno de 4,5)**.

REGULAÇÃO DA COMPENSAÇÃO RENAL

Todos os processos citados acima precisam ser intimamente controlados. A fim de se evitar quedas (**acidose**) ou elevações (**alcalose**) no pH corporal. A própria concentração de H e HCO_3 já agem como uma espécie de regulação dos processos renais. Porém, alguns mecanismos são um pouco mais específicos:

Regulação de curto prazo: Os transportadores responsáveis por vários processos citados anteriormente são **proteínas**, e essas proteínas possuem **sensibilidade à variação de pH**, **aumentando** ou **diminuindo** sua atividade de transporte de moléculas de acordo com o pH apresentado, a fim de garantir o pH ideal (7,4). Por exemplo, o antiportador Na/H da membrana tubular das células do TCP **aumenta sua atividade** quando o pH estiver **baixo**, a fim de remover mais H do interior da célula.

Regulação de longo prazo: Se o quadro de acidose ou alcalose for persistente, a **síntese** dessas proteínas transportadoras será afetada, positiva ou negativamente. Além disso, poderá ocorrer a produção de certos hormônios como a **Endotelina** (aumenta **inserção de íons no antiportador Na/H**, **aumentando a excreção** de H) e o **cortisol** (aumenta síntese do **simportador Na/HCO3**, aumentando a **reabsorção de bicarbonato**).

DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

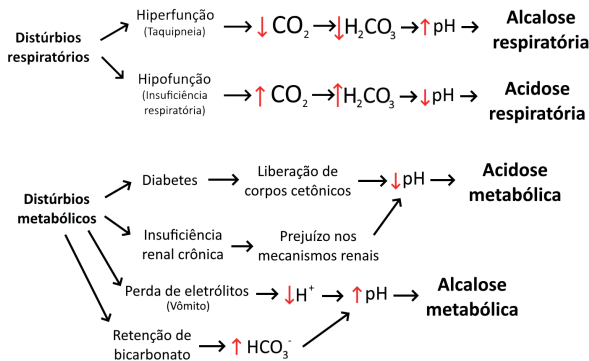
Acidose e Alcalose respiratória: **Distúrbios e ritmos respiratórios alterados** podem afetar diretamente o pH sanguíneo. Como dito acima, **o pH reduz em alta pCO2**, ou seja, **na insuficiência respiratória, poderá ocorrer uma acidose respiratória**. Já em situações de **hiperventilação**, ocorrerá queda na pCO2, **aumentando o pH, na alcalose respiratória**.

Acidose e Alcalose metabólica: Certos distúrbios podem **afetar as concentrações de íons ácidos e básicos presentes no corpo**. No **diabetes** ou na **insuficiência renal crônica**, por exemplo, há **liberação de ácidos** (cetoacidose diabética) e **retenção de H,** respectivamente, causando **acidose metabólica**. Pelo contrário, **a perca de íons hidrogênio pelo vômito** ou **retenção de bicarbonato** podem gerar um **aumento de pH e alcalose metabólica.**

Distúrbios ácido-base mistos: Em casos específicos, pode haver uma **acidose ou alcalose mistas, quando há causas tanto respiratórias quanto metabólicas.** Além disso, uma **alcalose ou acidose metabólica pode**, até certo ponto, **ser compensada por um distúrbio oposto respiratório**, gerando um **pH aparente normal**.

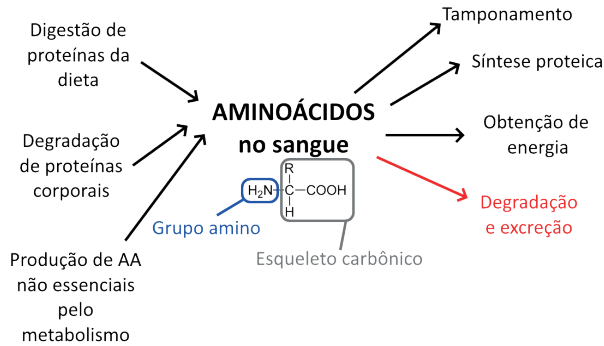
Figura 24: Demonstração dos principais distúrbios ácido-base.

Distúrbios respiratórios
Hiperfunção (Taquipneia) → $\downarrow CO_2$ → $\downarrow H_2CO_3$ → $\uparrow$ pH → Alcalose respiratória
Hipofunção (Insuficiência respiratória) → $\uparrow CO_2$ → $\uparrow H_2CO_3$ → $\downarrow$ pH → Acidose respiratória

Distúrbios metabólicos
Diabetes → Liberação de corpos cetônicos → $\downarrow$ pH → Acidose metabólica
Insuficiência renal crônica → Prejuízo nos mecanismos renais → $\downarrow$ pH
Perda de eletrólitos (Vômito) → $\downarrow H^+$ → $\uparrow$ pH → Alcalose metabólica
Retenção de bicarbonato → $\uparrow HCO_3^-$ → $\uparrow$ pH

Fonte: Elaboração própria.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS E CICLO DA UREIA

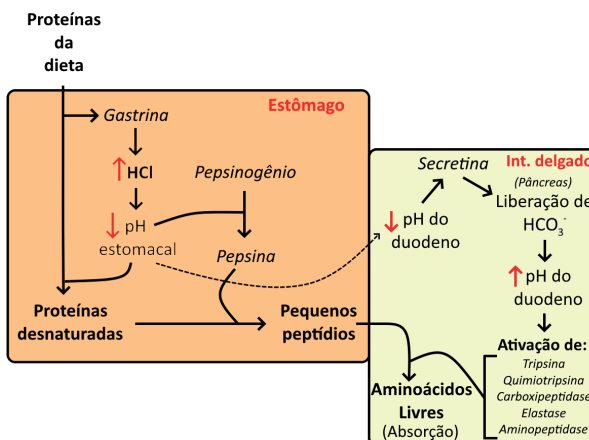
Aminoácidos são moléculas orgânicas compostas de um grupo **amino** (NH_2) e um esqueleto carbônico formado por ácido carboxílico (COOH) e uma **grupo funcional** (R). A principal função dos aminoácidos é a **síntese proteica**, mas eles possuem outras funções, como o tamponamento (visto acima) e o fornecimento de energia. Entretanto, quando há um excesso de aminoácidos, esses precisam ser degradados e os subprodutos dessa degradação precisam ser excretados do corpo humano. Esse processo envolve processos catabólicos que ocorrem em sua maioria no **fígado** e que culminam no **ciclo da ureia**.

Figura 25: Representação da origem, estrutura, função e destino dos aminoácidos no corpo humano.

Fonte: Elaboração própria.

DIGESTÃO DAS PROTEÍNAS DA DIETA:

As proteínas obtidas na dieta são enviadas ao **estômago**, onde estimula a secreção do hormônio **gastrina**. A gastrina **estimula a secreção de ácido clorídrico** no estômago, que **reduz o pH estomacal**, que por sua vez **desnatura as proteínas ingeridas** (principalmente as globulares). O pH **baixo** estimula a **conversão de pepsinogênio em pepsina**, que **quebra as proteínas em peptídeos menores** (principalmente dipeptídeos e tripeptídeos). Esses peptídios passam ao **intestino delgado**, onde o pH inicialmente ácido estimula a liberação de **secretina**, que induz o pâncreas a liberar **bicarbonato no intestino**, aumentando o pH até 7 ou 8. Esse **aumento de pH ativa as enzimas** tripsina, quimotripsina, carboxipeptidase, elastase e aminopeptidase. Essas enzimas **terminam de degradar os peptídios**, até chegarem ao nível de **aminoácidos** soltos. **Os aminoácidos são absorvidos pelas células epiteliais** e **enviados à corrente sanguínea**.

Figura 26: Representação da digestão de proteínas pelo corpo.

Proteínas da dieta
Estômago
Gastrina
↑ HCl
Pepsinogênio
↓ pH estomacal
Pepsina
Proteínas desnaturadas
Pequenos peptídios
Int. delgado
Secretina
(Pâncreas)
Liberação de HCO_3^-
↓ pH do duodeno
↑ pH do duodeno
Ativação de:
Tripsina
Quimiotripsina
Carboxipeptidase
Elastase
Aminopeptidase
Aminoácidos Livres (Absorção)

Fonte: Elaboração própria.

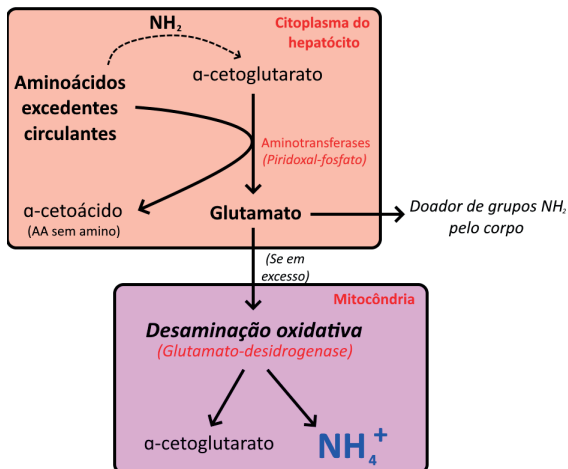
CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

O catabolismo (degradação) dos aminoácidos é um processo relativamente complexo, pois envolve várias vias metabólicas em vários tecidos. Para a análise didática, dividiremos esses processos segundo a fonte dos aminoácidos que serão degradados:

Aminoácidos excedentes/da dieta:

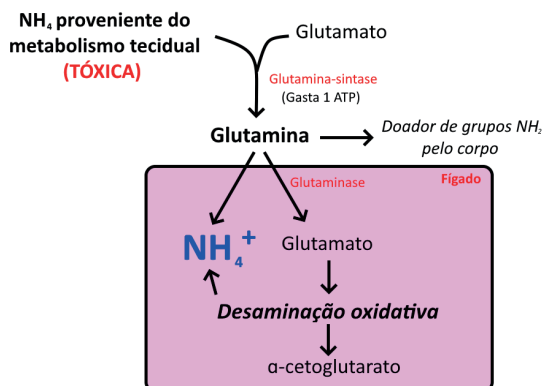
A maioria dos aminoácidos excedentes da dieta são enviadas ao **fígado**. No fígado, e em outros tecidos, o aminoácido sofre ação das enzimas **aminotransferases**, que realizam uma **transaminação**, **transferindo o grupo amino do aminoácido para o α-cetoglutarato**, liberando **Glutamato** e um α-**cetoácido**, que nada mais é que *o aminoácido sem o grupo amino*. Nessa reação, há o uso do cofator **piridoxal-fosfato, derivado da vitamina B6**.

O **glutamato** serve como um **doador de grupos amino pelo corpo**, auxiliando em diversos processos metabólicos. Entretanto, se houver necessidade de excretar esse grupo (devido ao seu excesso), o **glutamato** é enviado para a **mitocôndria do hepatócito**. Na mitocôndria, o glutamato sofre a **desaminação oxidativa**, catalisada pela **glutamato-desidrogenase**. Essa enzima catalisa a remoção do grupo amino do aminoácido, liberando α-**cetoglutarato** e **Amônia** (NH4) *dentro da mitocôndria*.

Figura 27: Demonstração do metabolismo de aminoácidos excedentes pelo fígado.

Fonte: Elaboração própria.

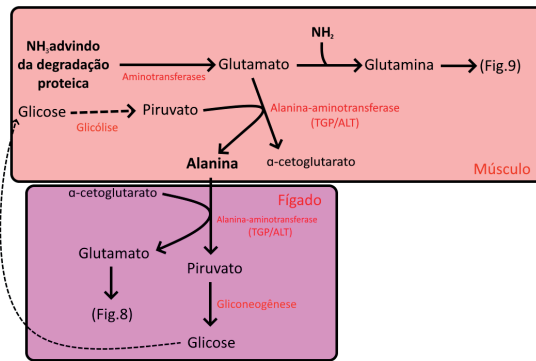
Aminoácidos teciduais:

Vários processos corporais como a **degradação de nucleotídeos** geram **amônia livre**. A **amônia é extremamente tóxica**, por um processo ainda não muito compreendido, mas que afeta principalmente o sistema **nervoso**, já que a amônia atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Portanto, para ser enviada para a **excreção**, **a amônia produzida nos tecidos** é **combinada** com **Glutamato**, formando **Glutamina** pela ação da **glutamina-sintase** e com gasto de um ATP. A **Glutamina pode agir como doador de grupos amino** para reações metabólicas ou pode ser **enviada pelo sangue para o fígado,** onde sofre ação da **Glutaminase e é degradada em Glutamato e Amônia**. O glutamato pode ainda sofrer ação da glutamato-desidrogenase, descrita acima.

Figura 28: Metabolismo da Glutamina.

Fonte: Elaboração própria.

Aminoácidos vindos de músculos:

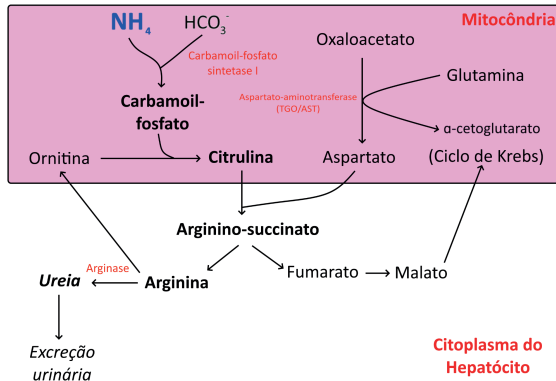
No músculo, a **ação proteica intensa acaba exigindo muita renovação dessas moléculas**. Isso gera **grande liberação de grupos amino** nesses tecidos, que devem ser **utilizados ou excretados**. No músculo, o **glutamato** gerado pela **transaminação** pode ser **convertido em glutamina** ou combinado com o **piruvato** advindo da **glicólise**, formando **Alanina** e **a-cetoglutarato**. A **alanina** é então enviada ao **fígado**, onde é transformada em **piruvato** e transfere seu grupo amino para o α-**cetoglutarato**, formando **glutamato** (que pode ser utilizado ou enviado para a mitocôndria). Ambas essas etapas são catalisadas pela **alanina-aminotransferase** (TGP, enzima muito utilizada para a avaliação de lesões e função hepática). O piruvato, então, passa pelo processo de **gliconeogênese** e forma **glicose**, que é **reenviada ao músculo**. Esse é o **ciclo da glicose-alanina**.

Figura 29: Ciclo da Glicose-alanina.

Fonte: Elaboração própria.

CICLO DA UREIA

Os processos citados acima culminam em um resultado comum: **o acúmulo de amônia na mitocôndria do hepatócito.** Essa amônia deve ser excretada do corpo. Isso é feito pelo **Ciclo da Ureia:**

1. O **NH4** presente no interior da mitocôndria é combinado com **bicarbonato** (que vem do CO2) pela enzima **carbamoil-fosfato-sintetase I** com o gasto de 2 ATP, formando **carbamoil-fosfato**.
2. O carbamoil-fosfato é combinado com **ornitina** para formar **citrulina** (ornitina-transcarbamilase).
3. A **citrulina é enviada para fora da mitocôndria**, onde é condensada com AMP (que veio do ATP), formando um intermediário (citrulil-AMP). Esse intermediário é **condensado com Aspartato**, que veio da transferência de um grupo amino do glutamato para um oxaloacetato no interior da mitocôndria. A enzima que realiza essa transferência é a **aspartato-aminotransferase**, também chamada de transaminase glutâmico-oxalacética, TGO, enzima também muito utilizada para a avaliação de lesões e função hepática. O aspartato adiciona o **segundo NH4** ao ciclo. No final desse processo, catalisado pela arginina-succinato-sintetase, forma-se **arginino-succinato** e se libera o AMP.
4. O arginino-succinato sofre ação da arginino-succinase e é degradado em **arginina e fumarato**. O fumarato é convertido a **malato e entra na mitocôndria no ciclo de Krebs**.
5. Por fim, a enzima **Arginase** usa da água para dividir a arginina em **Ureia e Ornitina**, que **retorna para o interior da mitocôndria** e reinicia o ciclo. A **ureia** é enviada para **fora do hepatócito para ser excretada na urina pelos rins**.

Figura 30: Ciclo da Ureia.

Fonte: Elaboração própria.

Bicicleta de Krebs: Tanto o **ciclo do ácido cítrico como o ciclo da ureia** foram descobertos por Hans Krebs. **Os dois processos podem ser interligados**, já que o **aspartato é derivado do oxaloacetato**, integrante do ciclo de Krebs. Essa união é importante por **questões energéticas** e pelo fato de que **ambos os ciclos necessitam de transportadores de membrana específicos**, que **dependem** um do outro (como o **malato-aspartato**, por exemplo). **O conjunto de todos esses transportadores** é denominado de **lançadeira aspartato-arginino-succinato.**

Regulação do ciclo da ureia: A regulação desse ciclo se dá de duas maneiras: uma de **longo prazo** (dietas com alto conteúdo proteico incitam uma **maior expressão das proteínas** que formam as **enzimas do ciclo da ureia**) e uma de **curto prazo** (**regulação alostérica** da **carbamoil-fosfato-sintetase I**, que é **ativada pelo N-acetil-glutamato**, que é formado pela **união de acetil-CoA com glutamato**, indicando **altos níveis de aminoácidos**. A **arginina ativa a enzima responsável por essa união**).

Degradação dos esqueletos carbônicos: O descrito acima se aplica ao destino do **grupo amino dos aminoácidos**. Entretanto, há ainda os e**squeletos carbônicos (a-cetoácidos)**, que devem ter algum destino. A principal função desses é a **obtenção de energia** (*10-15% da energia corporal*). Basicamente, **dependendo do aminoácido**, os cetoácidos podem ter **dois destinos principais**:

Aminoácidos glicogênicos: Os cetoácidos desses aminoácidos são convertidos em **intermediários do ciclo de Krebs** (Piruvato, Oxaloacetato, Fumarato, Succinil-CoA, a-cetoglutarato). Esses podem ser **convertidos em glicose pela gliconeogênese**.

Aminoácidos cetogênicos: Esses cetoácidos são convertidos a **Acetil-CoA** ou Acetoacetil-CoA. **O acetil-CoA pode ser enviado ao ciclo de Krebs** ou pode ser convertido, assim como o acetoacetil-CoA, em **corpos cetônicos**, que viajarão pela corrente sanguínea até outros tecidos, para a **obtenção de energia**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANATPAT-UNICAMP. Urotélio de Bexiga Urinária. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/lamuro1.html>. Acesso em: 13 dezembro 2024.

COELHO E. B. Mecanismos de formação de edemas. Medicina, 37: 189-198, Ribeirão Preto, jul./dez. 2004

JEFFERSON SCIENCE. Corpúsculo Renal. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Corp%C3%BAsculo_renal#>. Acesso em: 20 dezembro 2023.

JOHNSON, R. J; FEEHALLY, J; FLOEGE, J. Nefrologia Clínica : abordagem abrangente. 5. ed. Amsterdã: Elsevier, 2016.

JUNQUEIRA, L. C. U; CARNEIRO, J; ABRAHAMSOHN, P. Histologia básica. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

MAESTRO VIRTUALE. Glomérulo Renal: Estrutura, Funções e Patologias. Disponível em: <https://maestrovirtuale.com/glomerulo-renal-estrutura-funcoes-patologias/>. Acesso em: 03 dezembro 2024.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

NELSON, D. L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

RESUMOS MEDICINA. Tudo sobre Histologia do Sistema Urinário. Disponível em: <https://resumosmedicina.com.br/tudosobrehistologiadosistemaurinario/>. Acesso em: 06 dezembro 2023.

SILVERTHORN, D. U. Fisiologia humana, uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre : Artmed, 2017.

VIEIRA, Rafael José. Histologia do Rim. Abril de 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/histologia-do-rim>. Acesso em: 07 dezembro 2023.

SISTEMA REPRODUTOR

Data de aceite: 01/08/2024

Pedro Lucas Silveira Duarte

Nicolas Ventura da Silva Mendes

Pedro Paulo Borba Queiroz

João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira

Anna Clara Lopes de Moura

Bruna Letícia Dias Carvalho

Pâmella Araújo Cardoso Juscelino

Louise Sofia Carneiro Madeira

Maria Fernanda Jacobino de Souza

Matheus Felipe de Oliveira

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

SISTEMA REPRODUTOR

O sistema reprodutor, diferentemente dos demais sistemas, não é essencial para a vida e sobrevivência do ser, mas para a manutenção da espécie. É através da reprodução que surgem indivíduos geneticamente diferentes resultados da combinação de genes presentes nos gametas, produzidos tanto pelo organismo feminino quanto masculino. Esse rearranjo gênico é responsável pela variabilidade genética encontrada nas populações (Van de Graaff, 2013).

Outro ponto de divergência dos demais sistemas consiste no fato de que o sistema reprodutor se torna funcional apenas após o início da puberdade, sob a influência de um circuito complexo de hormônios, produzidos por diferentes glândulas. Essa organização hormonal é responsável tanto pelo estímulo para a produção dos gametas (ovócito nas mulheres e espermatozóides nos homens) quanto pelo desenvolvimento das características sexuais femininas e masculinas.

SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

Introdução

O sistema genital feminino, tem como funções produzir gametas (ovócitos), fornecer local para chegada dos espermatozóides (gametas masculinos), fertilização e implementação do blastocisto (que surge após a fecundação). As estruturas que compõem o sistema genital feminino propiciam a gestação, parto e a nutrição do bebê após seu nascimento.

Externamente, tem-se no sistema genital feminino a vagina, composta pelos lábios maiores e menores, clitóris, bulbo do vestíbulo e as glândulas vestibulares maiores e menores. Ainda, é possível definir como regiões de relevância topográfica o monte do púbis e o vestíbulo da vagina, o qual, por sua vez, contém os óstios da uretra e da vagina. Internamente, o sistema em questão é composto pelo canal vaginal, útero, tubas uterinas e ovários. Em conjunto, esses elementos têm como funções não só a produção, maturação e condução dos gametas femininos - os ovócitos secundários, como também são essenciais para a excitação sexual e para a cópula, as quais, em última análise, também são requisitos para a fertilização. Por fim, tanto a função sexual quanto a reprodutiva dependem de um controle hormonal refinado; logo, faz-se necessárioa a integração do ciclo ovariano com os hormônios hipofisários, com o fito de garantir o bom funcionamento desse sistema e o desenvolvimento satisfatório das características sexuais secundárias.

Músculos do períneo

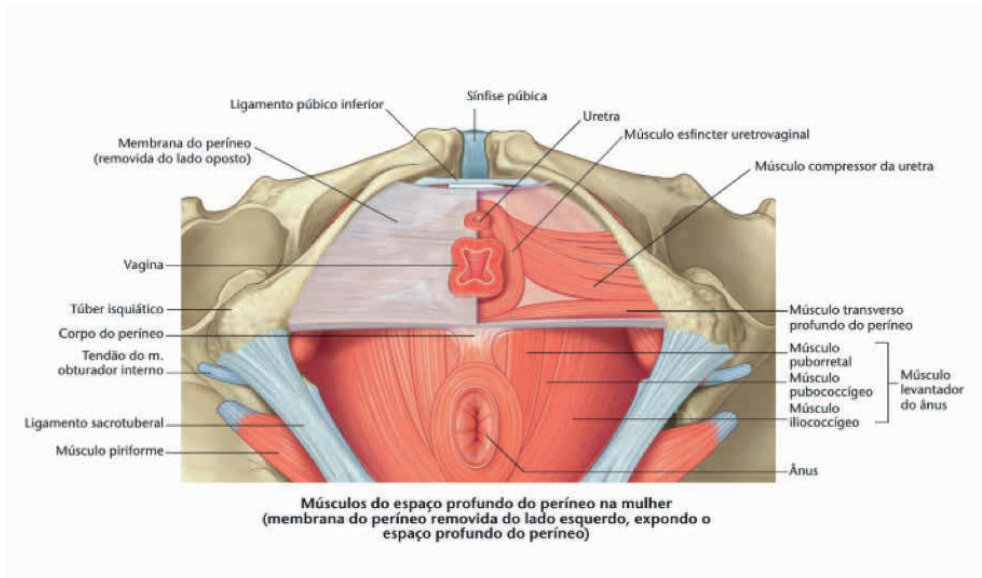
O períneo é a região onde são encontrados os órgãos genitais externos e o óstio anal, separado da cavidade pélvica pela fáscia que reveste a face inferior do diafragma da pelve (Figura 1). Dentre as funções dos músculos do períneo, temos: suporte e proteção dos órgãos pélvicos, controle da micção, defecação e função sexual. Seus músculos podem ser divididos em superficiais e profundos:

- Superficiais: Transverso superficial, bulboesponjoso e isquiocavernoso
- Profundos: Transverso profundo, esfíncter externo da uretra, compressor da uretra, esfíncter uretrovaginal e esfíncter do ânus

Figura 1: Períneo Feminino

Músculo puborretal (parte do m. levantador do ânus)
Forame obturado
Músculo pubococcígeo (parte do m. levantador do ânus)
Túber isquiático
Sínfise púbica
Ligamento púbico inferior
Hiato urogenital
Músculo obturador interno
Acetábulo
Túber isquiático
Tendão do m. obturador interno
Músculo piriforme
Ligamento sacrotuberal
Hiato anorretal
Cóccix
Espinha ilíaca póstero-superior
Músculo iliococcígeo (parte do m. levantador do ânus)
Pontos de referência palpáveis
Limites e "teto" do períneo na mulher (vista inferior)

Fonte: DRAKE, R. L. et al. 2009

Figura 2: Músculos do Períneo Feminino

Fonte: DRAKE, R. L. et al. 2009

Órgãos genitais externos

Os órgãos genitais femininos externos consistem em (Figura 3):

- Monte do púbis - eminência adiposa; sua superfície é contínua com a parede abdominal anterior e coberta por pelos pubianos.

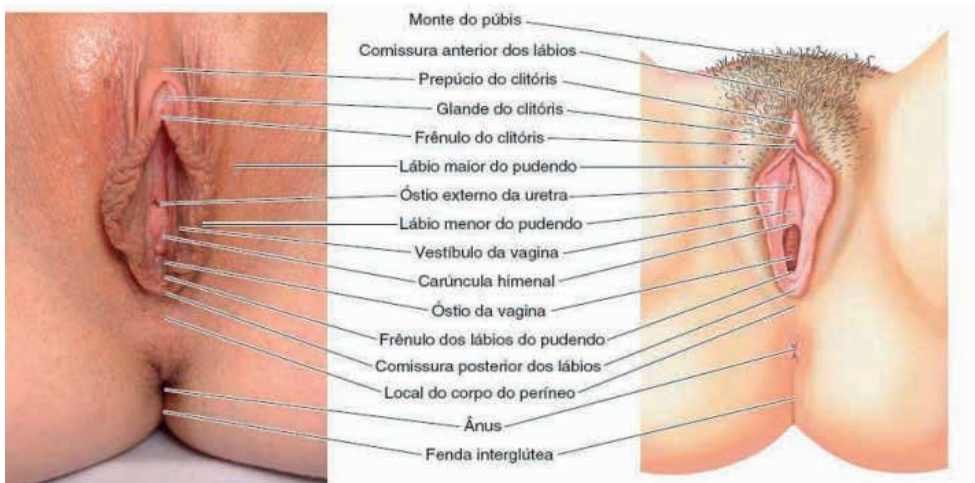
-Lábios maiores- Pregas cutâneas com sentido inferoposterior (sentido monte púbico ao anús). Revestida externamente por epitélio estratificado pavimentoso, composta por tecido conjuntivo frouxo com músculo liso e a extremidade do ligamento redondo do útero. Fornece proteção ao clitóris e aos óstios.

-Lábios menores - Pregas cutâneas arredondadas, marcadas pela ausência de pelos e tecido adiposo. Fecham o vestíbulo da vagina. A junção anterior das lâminas laterais à glande do clitóris formam o prepúcio do clitóris.

-Clitóris - Órgão erétil, com função de excitação sexual, com muita sensibilidade. Formado por dois corpos cavernosos e glande (parte com mais inervação e terminação sensitiva).

-Vestíbulo da vagina - Região circundada pelos lábios menores, o qual contém o óstio externo da uretra e o óstio da vagina (pode conter o Hímen), além dos ductos das glândulas vestibulares, maiores e menores.

-Bulbos do vestíbulo – Massas de tecido erétil, localizadas lateralmente ao óstio da vagina. Homólogos ao bulbo do pênis. -Glândulas vestibulares maiores e menores - Maiores (de Bartholin): localizadas no espaço superficial do períneo, secretam muco para o vestíbulo da vagina durante a relação sexual. As glândulas menores possuem função de secreção de Muco, localizadas em cada lado do vestíbulo da vagina.

Figura 3: Anatomia externa da vagina

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019.

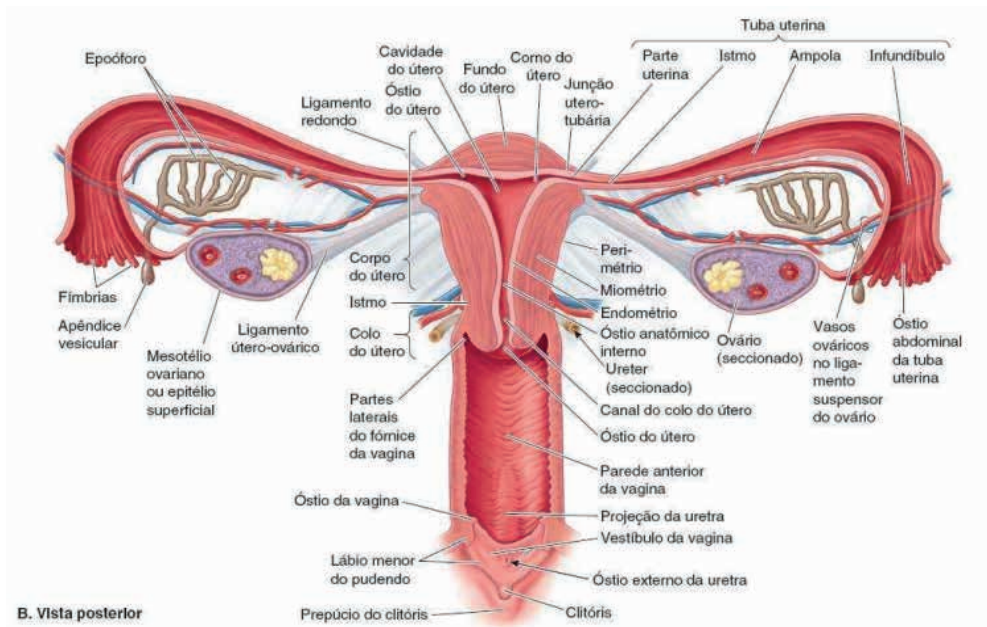
O monte do púbis é a parte anterior dos lábios e é inervada pelos nervos variados do plexo lombar- nervos labiais anteriores (derivado do ilioinguinal) e ramo genital do genitofemural .A face posterior da vulva, por sua vez, é inervada por nervos derivados do plexo sacral, lateralmente pelo nervo cutâneo femoral posterior e na parte central pelo nervo pudendo ,com origem nas vértebras S2 a S4 (principal nervo do períneo).

Ovários

Os ovários são as gônadas femininas, nas quais ocorre o desenvolvimento dos oócitos e a produção de hormônios. Suspenso por uma divisão do ligamento largo do ùtero (mesovário) e irrigado pelas artérias ováricas, ramos da artéria aorta abdominal que cruzam os vasos ilíacos externos e adentram nos ligamentos suspensores (Figura 4). Outros ligamentos fundamentais na localização do ovário são o ligamento suspensor do ovário e o ligamento útero-ovárico (conecta o ovário com ângulo lateral do útero). Devido a essas fixações, tais gônadas são encontradas, geralmente, entre o útero e a parede lateral pélvica em posição lateral.

A drenagem venosa se dá pelo plexo pampiniforme, em que as veias se condensam e for mam a Veia Ovárica Direita, tributária da veia cava inferior, e Veia Ovárica Esquerda, tributária da veia renal esquerda.

A inervação será descrita em conjunto com a inervação das tubas uterinas.

Figura 4: Órgãos que compõem o sistema genital feminino

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019

Histologicamente, o ovário é composto por, do meio externo para o meio interno pelo: epitélio germinativo, túnica albugínea, córtex e medula. O **epitélio germinativo** é formado por epitélio simples cuboide e reveste o órgão, agindo como um mesotélio. A **túnica albugínea** é uma camada de tecido conjuntivo denso, que confere resistência à parede dos ovários. O **córtex** é a região funcional do ovário, onde existem os folículos ovarianos, conjuntos de células que envolvem os ovócitos. Existem vários tipos de folículos ovarianos, que passam por um processo de crescimento e degeneração cíclica, sob influencia hormonal. Os folículos são finitos e são envolvidos por um tecido conjuntivo ricamente celularizado com fibras musculares, o estroma. O estroma contém células da Teca (produzem andrógenos que são convertidos em estrógenos pelas células da granulosa) e células intersticiais (produzem progesterona). A **medula** é a região central do ovário, composta por um tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos de grande calibre, nervos e vasos linfáticos, com ausência de folículos nesta região (Figuras 5 e 6).

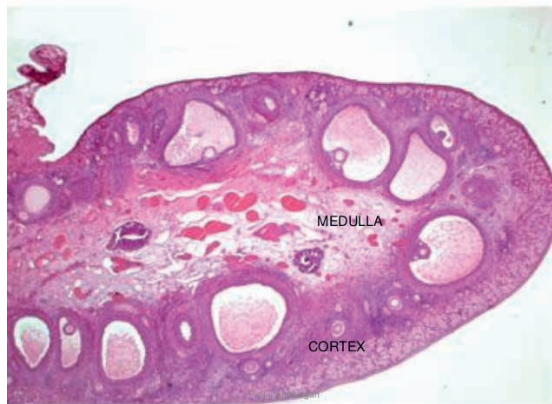
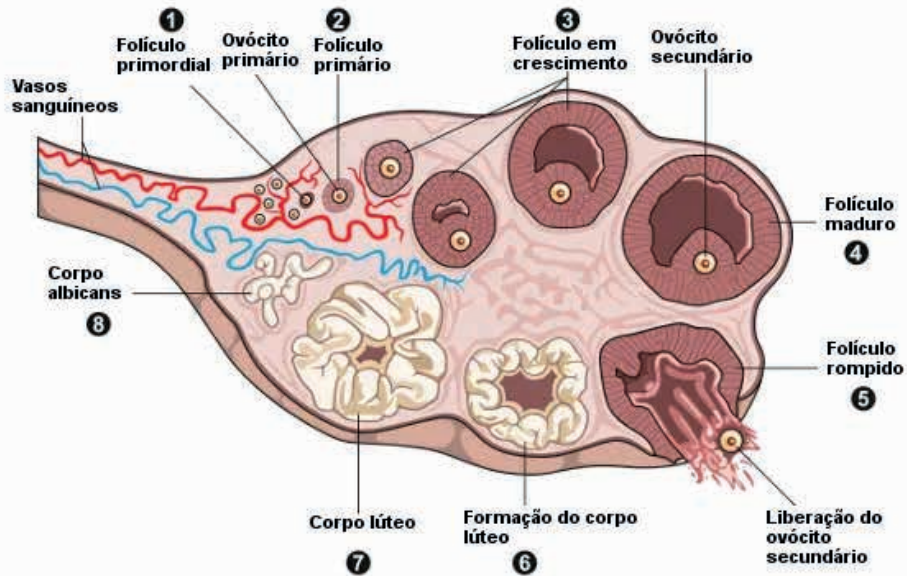
Figura 5: Corte histológico do ovário

Fonte: MORULA IVF. Ovarium Adalah, 2024.

Figura 6: Ciclo ovulatório feminino

Fonte: BEM ESTUDADO. Toplist: Top 8 – O Que Se Destaca na Fase Folicular, 2023.

Os folículos desenvolvem-se no córtex, e variam de acordo com a etapa do ciclo ovariano, sofrendo alterações estruturais (Figuras.7 e 8):

- **Folículos primordiais:** são cobertos por uma única camada de células foliculares ou granulosas (células pavimentosas simples). São responsáveis por iniciar o processo de foliculogênese.
- **Folículo primário (unilaminar):** com o estímulo hormonal, a única camada de células granulosas transforma-se em uma camada de células foliculares cúbicas. As células granulosas são separadas do estroma do ovário por uma lâmina basal, ao mesmo tempo em que se tem início a formação da zona pelúcida, capa glicoproteica que separa o ovócito primário das células granulosas.
- **Folículo secundário (multilaminar):** As células foliculares se proliferam em forma de epitélio cúbico estratificado em várias camadas. Uma camada de células do estroma envolve a teca folicular, que se divide em interna e externa. A interna é vascularizada, próxima à lâmina basal e dá apoio às células granulosas do folículo. A teca externa é fibrosa e contínua com o estroma. Além disso, tem-se a formação de glicoproteínas agregadas em uma camada espessa, a zona pelúcida, que separa o ovócito primário das células granulosas.
- **Folículo pré-antral:** nesse folículo há o aparecimento de pequenos espaços intercelulares contendo fluido folicular entre as células granulosas.

- **Folículo antral:** os espaços intercelulares entre as células da granulosa se unem em um único espaço, denominado antro. As células granulosas, sob estímulo do FSH, sintetizam e secretem estrógenos. Tem-se a formação da corona radiata, camada única de células foliculares firmemente aderida à zona pelúcida.
- **Folículo pré-ovulatório (folículo de Graaf ou folículo maduro):** nesse folículo o antro cresce e atinge seu tamanho máximo; as células da granulosa começam a secretar um líquido rico em ácido hialurônico, o líquido folicular, que começa a se acumular entre as células, eventualmente formando espaços cheios de líquido que se unem para formar um único espaço, o antro. Tem-se a formação de três estruturas específicas: *cumulus oophorus*, células granulosas murais e coroa radiada. A *cumulus oophorus* é um aglomerado de células granulosas, em um formato de pedúnculo, conectadas ao ovócito primário na parede do folículo impedindo que este flutue pelo antro. É também responsável por mediar o transporte dos nutrientes ao ovócito primário. As células granulosas murais revestem a parede do folículo, próximas à teca interna, garantindo proteção e formação estrutural. A coroa radiada, por sua vez, é composta por uma camada de células granulosas firmemente ancoradas na zona pelúcida. Tem-se ainda a presença da teca externa (contínua com o estroma) e a teca interna (adjacente às células granulosas, separadas pela lâmina basal), composta por gotículas lipídicas, responsável por secretar esteróides

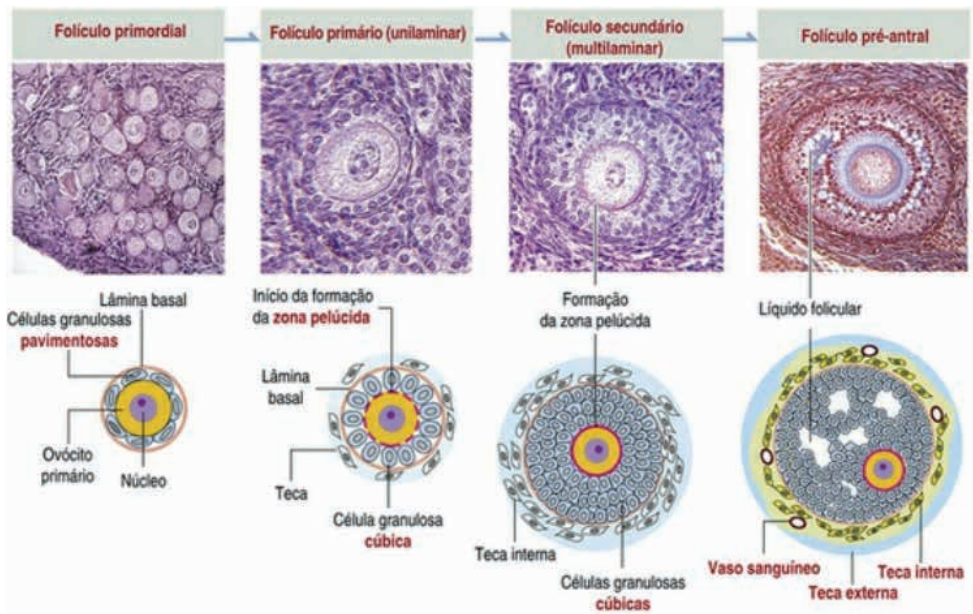
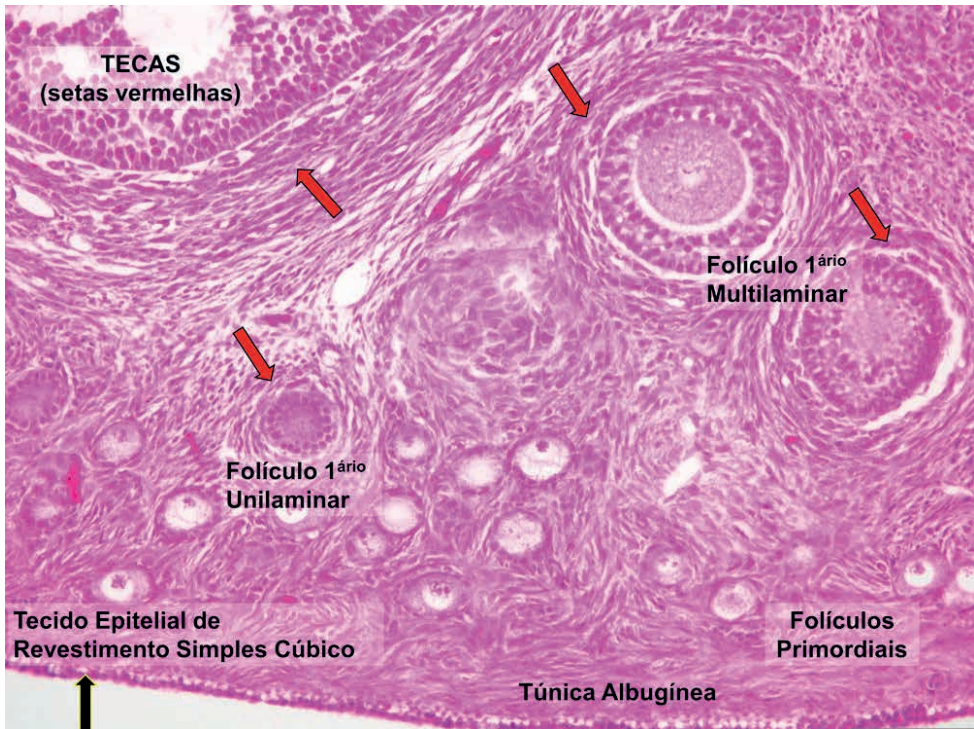
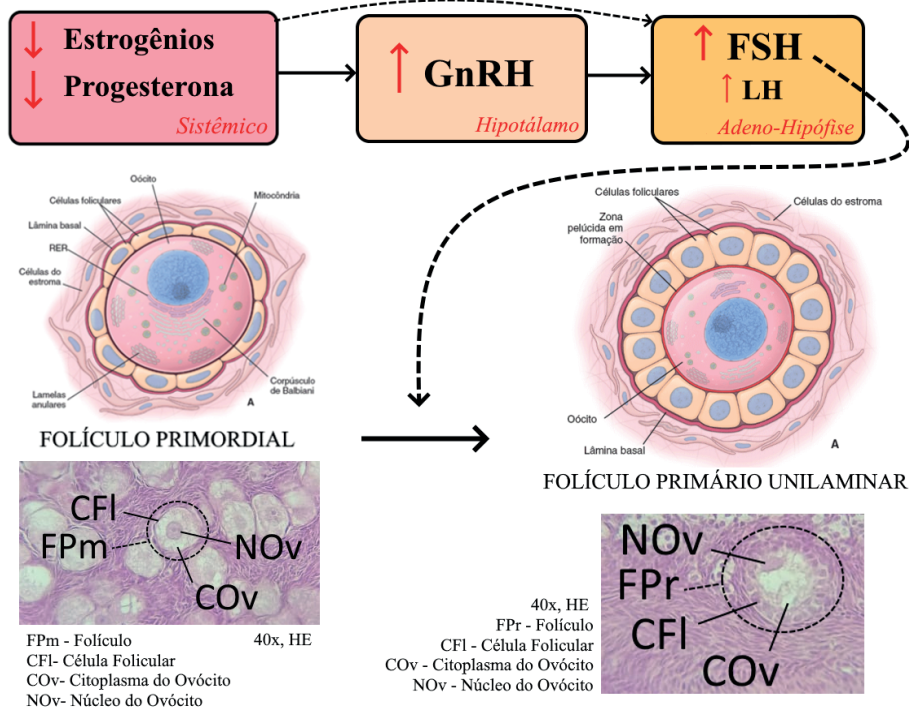
Figura 7: Tipos de folículos ovarianos

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

Figura 8: Corte histológico do ovário e os diversos tipos de folículo nele encontrado

Fonte: FÁVARO, LF, *et al*. 2018

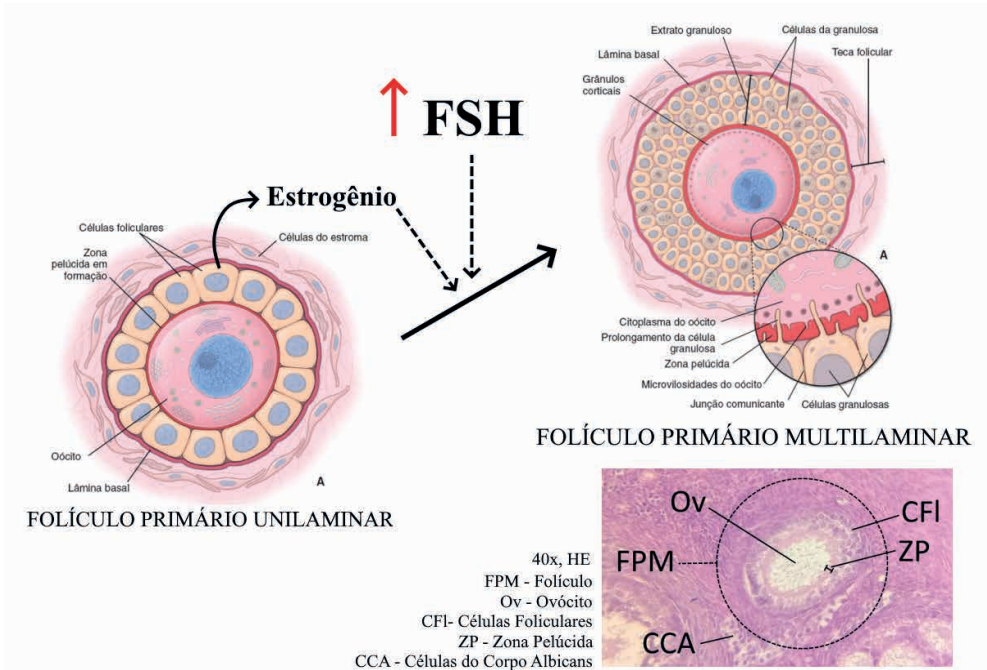
Ciclo ovulatório feminino

O ciclo ovulatório tem início com o primeiro dia de menstruação, quando os níveis dos hormônios estrogênios (E) (englobam vários hormônios, principalmente o estradiol) e progesterona (P) estão baixos. Os folículos ovarianos, por sua vez, se encontram na fase de **folículo primordial**. Os baixos níveis de E e P estimulam o hipotálamo a produzir o hormônio GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofinas) que, por sua vez, estimula a adeno-hipófise a secretar FSH (Hormônio folículo estimulante) e LH (Hormônio Luteinizante). Os baixos níveis de E e P também promovem a liberação desses hormônios.

O FSH irá interagir com os receptores presentes nos folículos ovarianos primordiais, resultando no crescimento de suas células foliculares que, após algum tempo adquirem aspecto cubóide. A esse folículo dá-se o nome de **Folículo Unilaminar** (Figura 9). Esses folículos iniciam a produção de Estrogênios através de suas células foliculares.

Figura 9: Estimulação do crescimento dos folículos primordiais pelo FSH liberado pela adeno-hipófise em resposta a quedas nos níveis séricos de progesterona e estrogênios.

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

Os hormônios estrogênios, liberados pelas células foliculares, juntamente com o hormônio FSH, promovem o crescimento e mitose das células foliculares, que se organizam em camadas, formando o **Folículo Multilaminar.** (Figura 10) Centenas de folículos realizam esse processo a cada ciclo. Nesse estágio, as células foliculares passam a ser chamadas de células granulosas e há a formação da zona pelúcida entre essas células e o ovócito, um aglomerado de glicoproteínas que apresenta função fundamental na reação zonal, processo que impede a entrada de mais de um espermatozóide no ovócito.

Figura 10-A: Estimulação do crescimento dos folículos primários pelo FSH e pelo estrogênio

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

A teca interna do **Folículo Antral** é formada por células diferenciadas pela ação do FSH, as quais contêm receptores de LH. Nesse estágio o folículo começa a sofrer a ação do hormônio LH (Figura 10), que estimula as células da teca interna a produzir **androstenediona**, um precursor dos E. Em seguida, esse intermediário é enviado até as células da granulosa, que contêm a aromatase, enzima necessária para converter a androstenediona em estrogênios, aumentando a concentração de E no folículo.

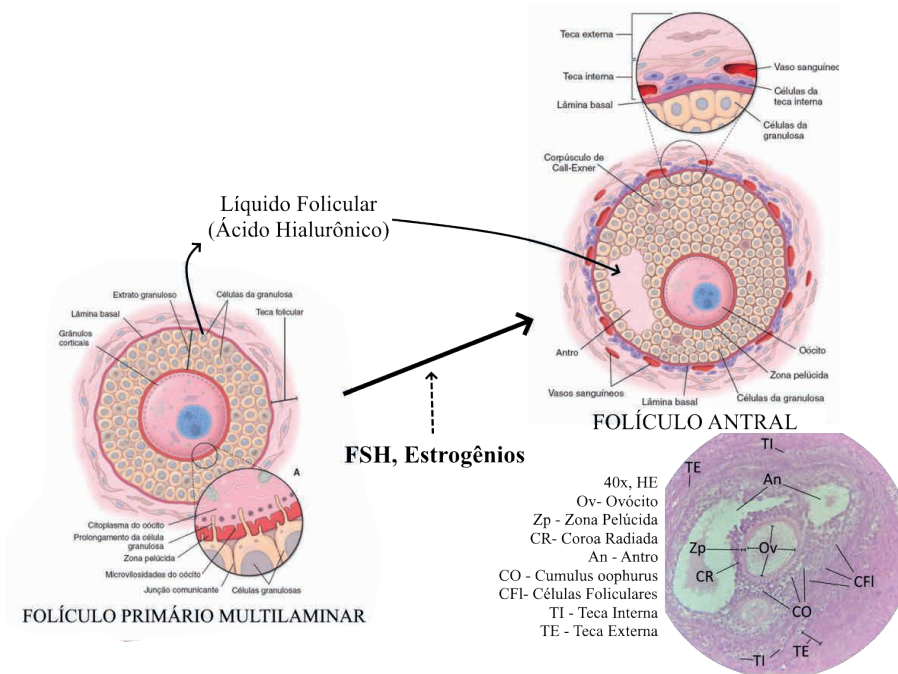
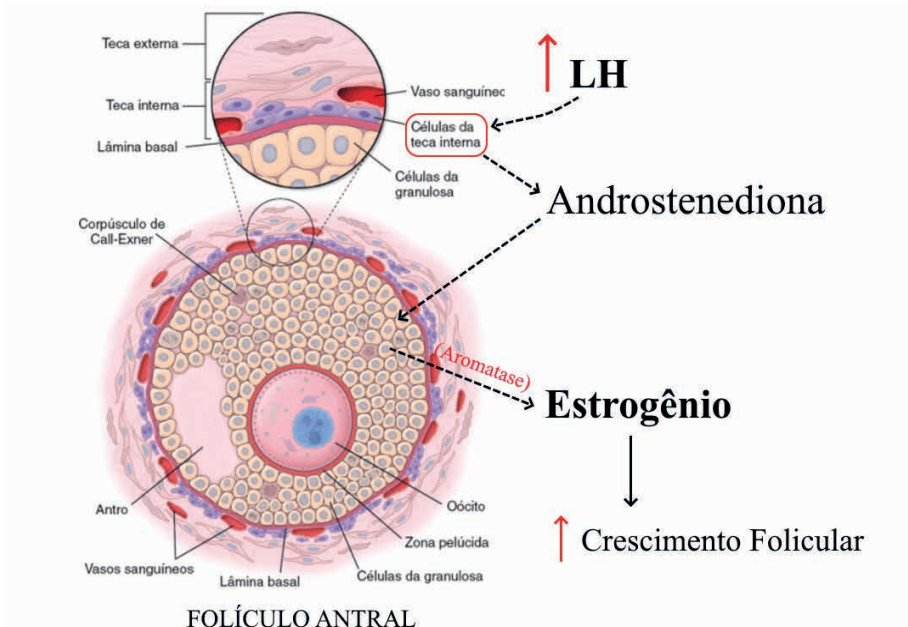
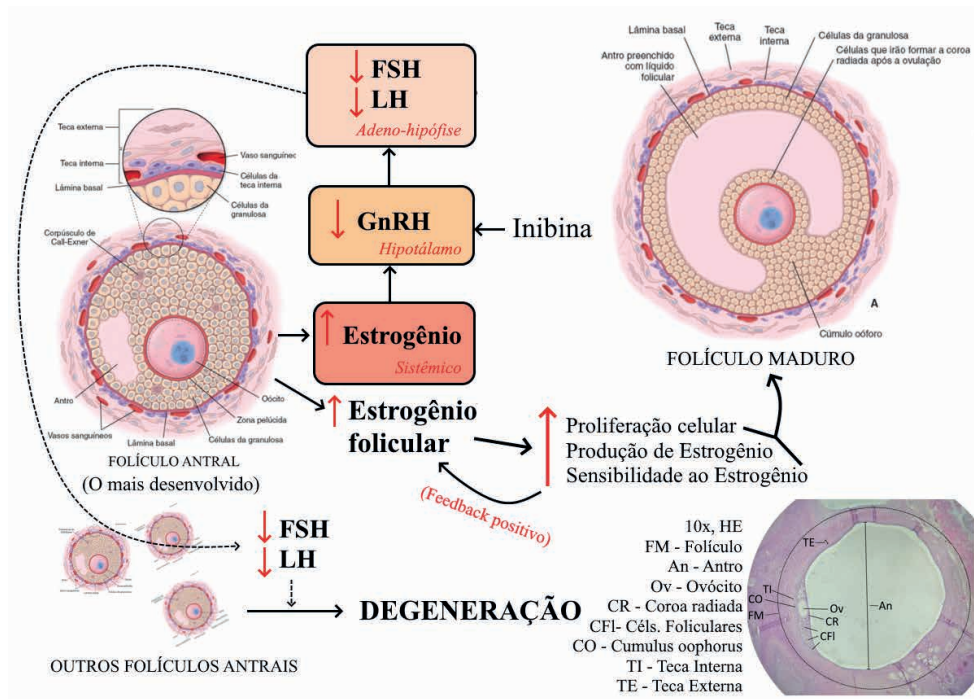
Figura 10-B: Formação do folículo antral

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

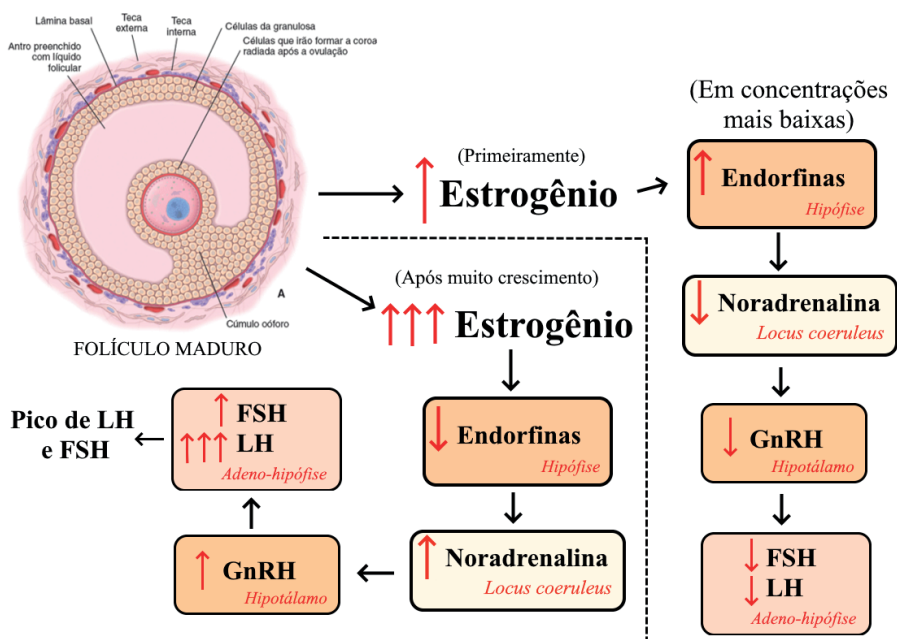
Figura 11: Resposta do folículo antral ao LH

Teca externa
Teca interna
Lâmina basal
Vaso sanguíneo
Células da teca interna
Células da granulosa
Corpúsculo de Call-Exner
↑ LH
Androstenediona
(Aromatase)
Estrogênio
↑ Crescimento Folicular
Antro
Oócito
Zona pelúcida
Vasos sanguíneos
Lâmina basal
Células da granulosa
FOLÍCULO ANTRAL

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

Vários folículos chegaram ao estágio de folículo antral. No entanto, apenas um ovócito deve ser liberado por vez. Então, um dos folhetos antrais, especialmente aquele que estiver mais desenvolvido, começa a liberar altas quantidades de estrogênios, estimulado pelo FSH e pelo LH. O estrogênio liberado aumenta a proliferação celular, a sensibilidade ao FSH e sua secreção pelo folículo, em um mecanismo de **feedback positivo**. Entretanto, ao realizar esses processos, o estrogênio liberado pelo folículo, assim como o hormônio inibina agem no hipotálamo para reduzir a síntese de GnRH e na hipófise para reduzir a síntese de FSH e LH. Isso faz com que outros folículos não consigam acompanhar o crescimento do folículo maior. Esses folículos menores sofrem atresia (reabsorção), e o maior continua crescendo até se tornar o **Folículo Maduro, ou de Graaf.** (Figura 12) Apenas um folículo maduro deve se desenvolver entre os dois ovários durante um ciclo ovulatório.

Figura 12: Desenvolvimento do folículo maduro (ou de Graaf)

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

O folículo maduro continua crescendo, e liberando quantidades cada vez maiores de estrogênios que, em concentrações mais baixas, agem sobre a hipófise, que produz endorfinas, as quais inibem a secreção de noradrenalina pelo *Locus Coeruleus* (núcleo localizado no bulbo) sobre o hipotálamo, reduzindo a secreção de GnRH, FSH e LH. Entretanto, quando os níveis de estrogênios passam de certo ponto, eles deixam de excitar a região da hipófise, havendo a liberação de GABA nessa glândula, o que causa redução na secreção de endorfinas e, consequentemente, secreção de grandes quantidades de noradrenalina no hipotálamo. Esse neurotransmissor gera um pico de GnRH, que aumenta muito a liberação de FSH e LH (principalmente), o famoso "pico" de LH, que ocorre por volta do 14º dia após o início da menstruação (Figura 13).

Figura 13: Mecanismo de geração do pico de LH e FSH.

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016 O LH aumenta de maneira mais expressiva, pois a liberação de FSH está sendo parcialmente afetada pelos altos níveis de estrogênios.

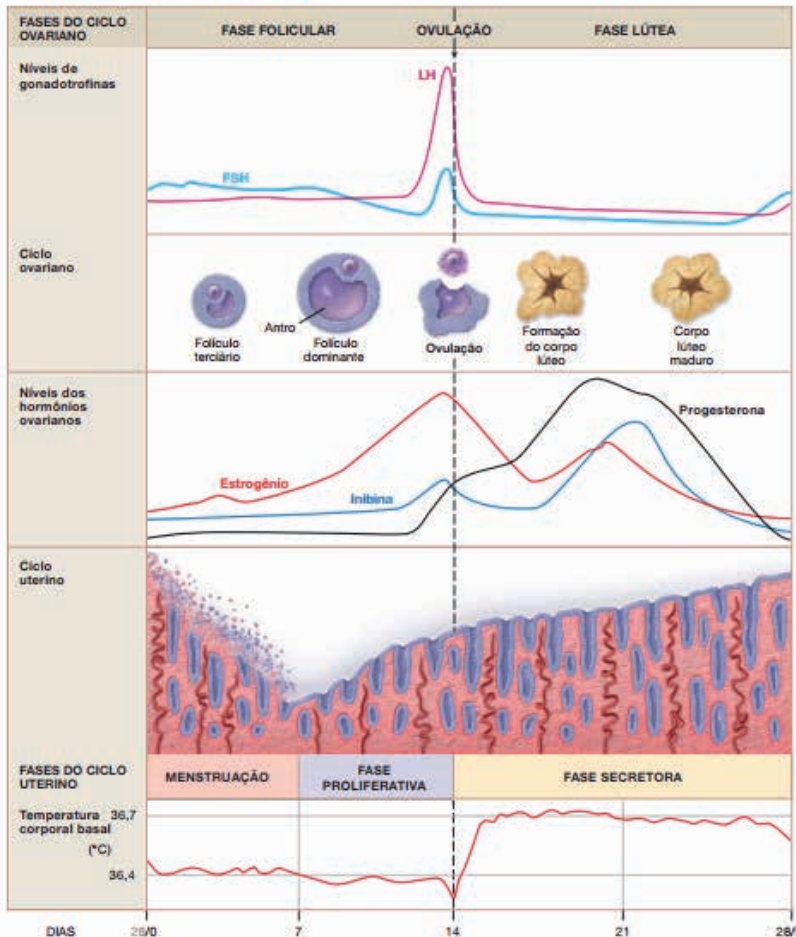
O pico de FSH e LH gera vários efeitos. O aumento excessivo de LH e FSH dessensibiliza seus receptores, reduzindo a produção de estrogênios. Então, o hormônio LH promove a liberação de progesterona. Juntos, a progesterona e o LH estimulam enzimas proteolíticas que degradam a parede do folículo, suas tecas e a parede do ovário. Além disso, há liberação de prostaglandinas, responsáveis pela inflamação local. Eventualmente, a parede do folículo não consegue mais suportar a pressão e se rompe, causando também o rompimento de uma porção do ovário (túnica albugínea e epitélio germinativo). O ovócito, então, conclui a Meiose I, se transforma no ovócito secundário e é expelido em direção às tubas uterinas. Esse fenômeno é conhecido como **Ovulação** (Figuras 13 e 14).

Após a liberação do ovócito, as estruturas foliculares remanescentes sofrerão uma proliferação celular e vascularização, formando o **corpo hemorrágico**. As células da granulosa e da teca aumentam de tamanho e passam a formar o **corpo lúteo**, principal responsável pela secreção de progesterona. O corpo lúteo se manterá viável por até 14 dias, quando será degenerado e formará uma cicatriz de tecido conjuntivo, **o corpo albicans**. Se ocorrer uma gestação, o beta-HCG liberado pelo sinciciotrofoblasto, presente no embrião, manterá o corpo lúteo por até 4 meses (até a placenta ser capaz de secretar progesterona). Após a queda dos níveis de estrogênio e progesterona, o ciclo se reinicia, até que todos os folículos primordiais estejam gastos (menopausa) (Figuras 14 e 15).

Figura 14: Etapa final do ciclo ovulatório

Pico de LH e FSH → Dessensibilização de receptores → ↓ Estrogênio
↑ Progesterona
↑ Enzimas proteolíticas e Prostaglandinas → Degradação da parede do folículo, teca externa e parede do ovário
↑ LH
Não há geração de novo ciclo
(Ciclo reinicia)
↓ Estrogênios
↓ Progesterona
Sistêmico
Corpo Lúteo é mantido pelo beta-HCG
SIM
Corpo Albicans
NÃO
Ocorreu Fecundação?
Rompimento do Folículo e conclusão da Meiose I (OVULAÇÃO) → Ovócito 2° expelido nas tubas uterinas
Restante do folículo forma Corpo Hemorrágico
Corpo Lúteo → ↑ Progesterona

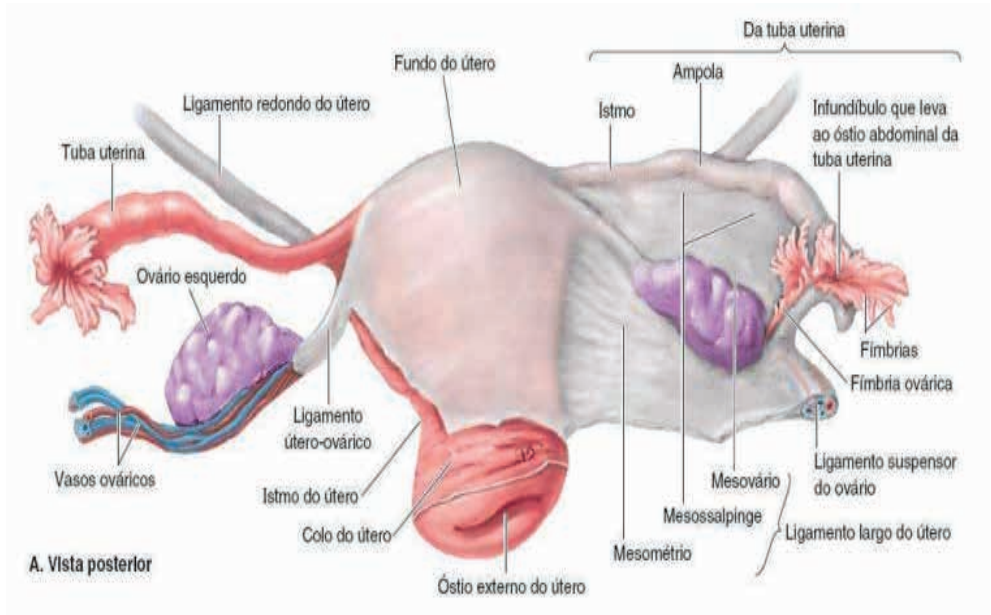
Adaptado de: SILVERTHORN, D. 2017.

Figura 15: Resumo do ciclo ovariano

Fonte: SILVERTHORN, D. 2017.

Tubas uterinas

As projeções das tubas uterinas captam o ovócito secundário após a ovulação e fornecem local para a fertilização. São tubos de aproximadamente 10 cm, localizados póstero lateralmente até as paredes laterais pélvicas, onde fazem uma curva ântero-superior aos ovários. No sentido latero-medial, as tubas são divididas em quatro regiões: (Figura 16).

- Infundíbulo: parte distal com abertura para a cavidade abdominal por meio do óstio abdominal. Presença de fímbrias que se ligam aos ovários.
- Ampola: região alargada e de maior comprimento, onde ocorre a fertilização.
- Istmo: Parte espessa que adentra no corno do útero.
- Parte Uterina: Transpassa a parede uterina e se abre para a cavidade do útero.

Figura 16: Visão posterior dos órgãos que compõem o sistema genital feminino

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019

A irrigação das tubas uterinas se dá por ramos tubários da artérias uterinas, ramos da artéria ilíaca interna. Ramos das artérias ováricas - com origem na aorta abdominal - também participam da irrigação das tubas. Sendo assim, existe uma circulação uterina colateral: pélvica e abdominal. A drenagem se dá pelo plexo venoso tubário, o qual drena para veias tubárias, que se unirão com as veias ovarianas e uterinas para formar o plexo venoso pélvico.

A inervação das tubas e do ovário decorre dos plexos ovárico e uterino. É importante citar que as gônadas femininas e as tubas uterinas são intraperitoneais e estão acima da linha da dor (devido ao desenvolvimento embrionário). Assim, as fibras de dor aferente seguem retrogradamente as fibras simpáticas até o nível medular de T11-L1, diferente das fibras reflexivas aferentes que seguem retrogradamente as fibras parassimpáticas até o nível medular de S2-S4 .

A parede da tuba uterina é composta por 3 camadas: a mucosa, muscular e serosa (Figs. 17 e 18).

A mucosa é formada por pregas longitudinais, mais proeminentes no infundíbulo, revestida por uma camada única de epitélio colunar alto e sua lâmina própria composta de tecido conjuntivo frouxo e glândulas tubulares. Dentre as células colunares, existem células secretoras ciliadas e não ciliadas. As células ciliadas desenvolvem mais cílios durante o ciclo menstrual e são mais expressas na porção distal das tubas. O movimento ondulatório dos cílios propicia o movimento do óvulo pelas tubas. Já as células secretoras

não ciliadas possuem conformação mais alongada e são mais ativas na fase de ovulação, além de serem mais proeminentes na porção proximal das tubas. Essas células secretam um fluido que fornece nutrientes para o óvulo fertilizado e também auxilia na capacitação dos espermatozóides.

A camada muscular, por sua vez, é composta por tecido muscular liso e subdividida em duas camadas: uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. A disposição dessas camadas é responsável por propiciar contrações peristálticas nas tubas uterinas, a fim de possibilitar a propulsão do óvulo fertilizado além de ajudar na movimentação dos espermatozoides.

A camada serosa é composta por tecido conjuntivo denso, recoberto por células mesoteliais. É a camada mais externa das tubas e as protege de danos mecânicos além de garantir sua posição anatômica.

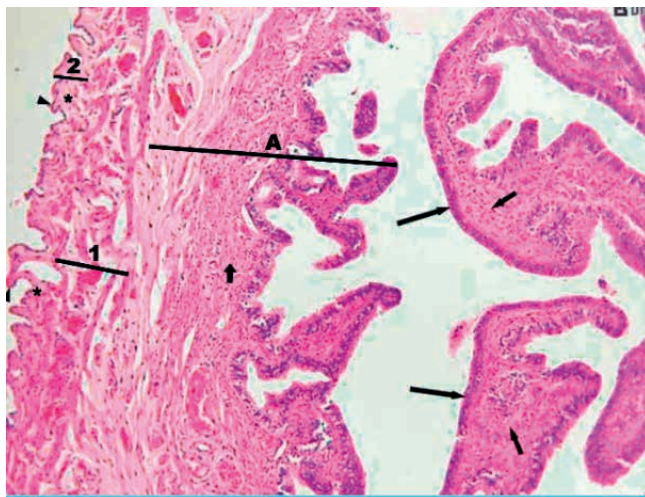
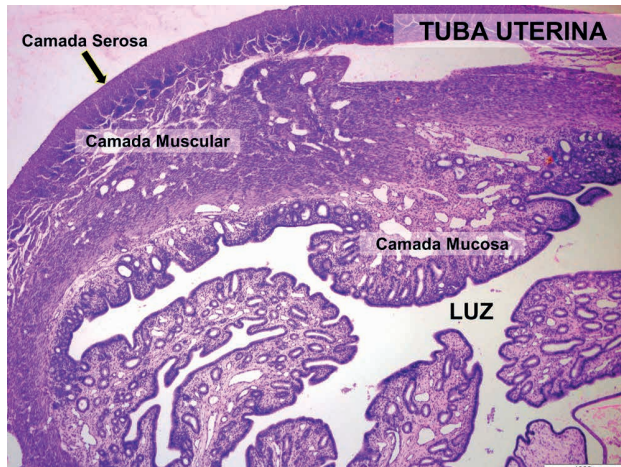
Figura 17: Corte histológico da tuba uterina.

Fonte: INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. Sistema Reprodutor Feminino, 2024.

Figura 18: Corte Histológico da tuba uterina

Fonte: FÁVARO, L.F, et al. 2018

Útero

O útero, localizado na pelve entre a bexiga e o reto, é um órgão importante do sistema reprodutivo feminino pois é onde ocorre a implantação e o desenvolvimento do embrião, além de ser responsável por abrigar e nutrir o feto durante a gestação e por permitir a expulsão do mesmo durante o parto. Acerca de seu posicionamento, ele encontra-se antevertido (inclinado anteriosuperiormente ao eixo da vagina) e anti fletido (curvado em relação ao colo), o que pode mudar mediante ao enchimento da bexiga. (Figura 19)

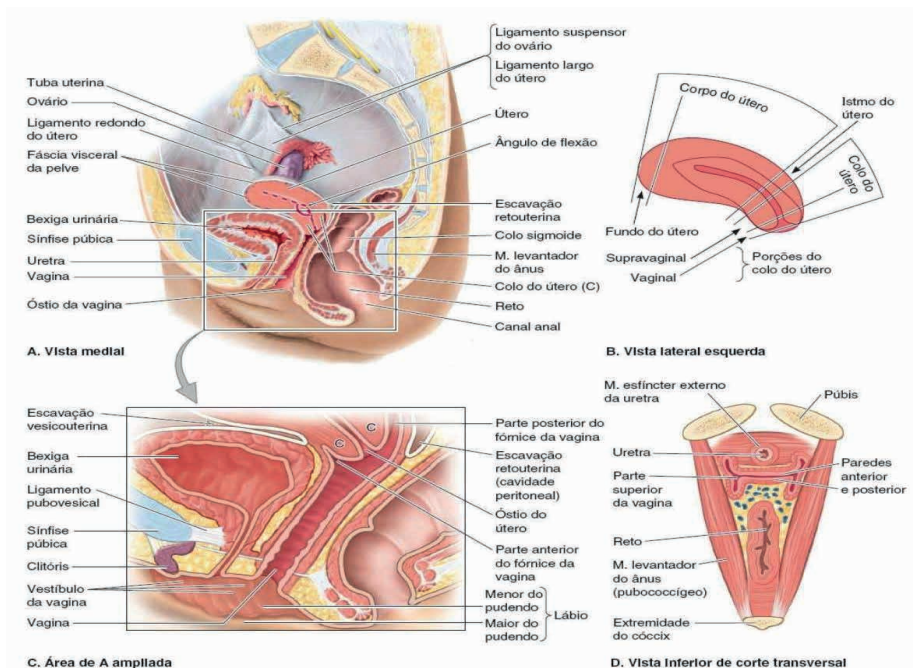
Anatomicamente o útero é dividido em:

- Fundo = parte arredondada acima dos *óstios uterinos*
- Corpo = corresponde aos dois terços superiores do órgão, incluindo fundo, sendo separado do colo pelo *istmo do útero*
- Colo = é o terço inferior do útero, sendo dividido em duas porções: a supravaginal (entre a vagina e o istmo) e a porção vaginal (é a mais inferior, circundada pelo *fórnice da vagina*)

Ligamentos do útero

- Ligamento largo do útero = laterais do útero às paredes laterais e assoalho da pelve
    - É uma dupla lâmina de peritônio
    - Possui 3 partes: Mesométrio, mesovário e mesossalpinge, cuja divisão está relacionada com a estrutura que esse ligamento associada, sendo mesossalpinge a porção do ligamento associada às tubas uterinas, mesovário relacionado ao ovário e o mesométrio ao útero.

- Ligamentos transversos do colo = porção supramaginal do colo às paredes laterais da pelve
- Ligamentos retouterinos = laterais do colo ao osso sacro

Figura 19: Localização anatômica e divisões do útero

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019

A irrigação do útero ocorre pelas *artérias uterinas*, podendo existir ainda irrigação colateral das *artérias ováricas*. Já a drenagem ocorre pelas *veias uterinas*, que adentram-se nos ligamentos largos, formando um *plexo venoso uterino*. Em cada lado, esse plexo drena para as *veias ilíacas internas*.

Histologicamente, o útero é formado pelas seguintes camadas: perimétrio, miométrio e endométrio. A camada mais externa, o **perimétrio**, também é denominada camada serosa ou adventícia, sendo composta por tecido conjuntivo denso e recoberto por uma camada de células mesoteliais.Tal camada protege o útero de danos mecânicos e o mantém em sua posição anatômica. O **miométrio** possui camadas de músculo liso mal definidas e muitos vasos sanguíneos. Tais camadas musculares são separadas por tecido conjuntivo, sendo a camada mais externa composta por fibras longitudinais e a parte interna por fibras circulares, conferindo à região uma grande resistência. O **endométrio** reveste o miométrio e é formado por uma camada de epitélio cilíndrico simples ciliado e não ciliado com amplas glândulas e um estroma (tecido conjuntivo subjacente com glândulas tubulares, rico em fibroblastos e matriz extracelular).

O endométrio é composto por duas camadas: a **camada basal** e a **camada funcional**. A camada basal é mais profunda, constituída pela porção inicial das glândulas uterinas, mantida durante o ciclo menstrual a fim de regenerar a camada funcional. A camada funcional é formada por tecido conjuntivo, porção final das glândulas e epitélio superficial, sendo perdida durante a menstruação. O endométrio e o miométrio sofrem alterações cíclicas, denominadas ciclo endometrial, compostas pelas fases: proliferativa, secretora e menstrual (Figs. 20 e 21).

A **fase proliferativa** tem início com o aumento na secreção de estrogênios pelos folículos no ciclo ovulatório. Esses estrogênios causam a proliferação do epitélio, o desenvolvimento das glândulas uterinas, o aumento do estroma e o alongamento das artérias espiraladas, que fornecem sangue para o endométrio. Essas mudanças geram um aumento na espessura do endométrio.

A **fase secretora** ocorre após a ovulação. A presença da progesterona quase cessa as mitoses e gera um aumento no tamanho e secreção das glândulas uterinas (que secretam substâncias que poderão ser úteis para nutrir o possível embrião), uma hipertrofia das células epiteliais e aumento da vascularização, gerando um edema local. Algumas células do estroma se tornam grandes e ricas em glicogênio, formando as células deciduais. Nesse ponto, o endométrio está pronto para uma eventual implantação do blastocisto e início do desenvolvimento embrionário.

Na **fase menstrual,** se não houver fecundação, o corpo lúteo se degenerará. Essa degeneração acarretará em uma queda brusca na quantidade de progesterona e estrogênios. A redução da concentração hormonal será responsável pela contração das artérias espiraladas, redução na hipertrofia das glândulas e no edema endometrial. A contração das artérias resultará em uma isquemia generalizada no endométrio funcional, que começa a descamar. Durante o período de descamação endometrial, a coagulação sanguínea é interrompida, gerando um fluxo contínuo de sangue. No final da menstruação, apenas a camada basal do endométrio estará presente, pronta para um novo ciclo.

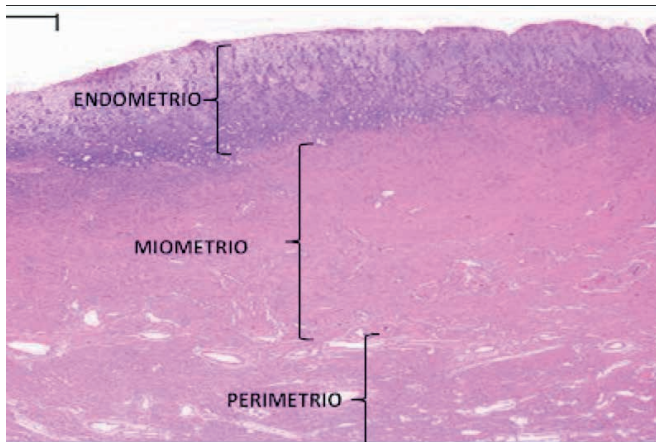
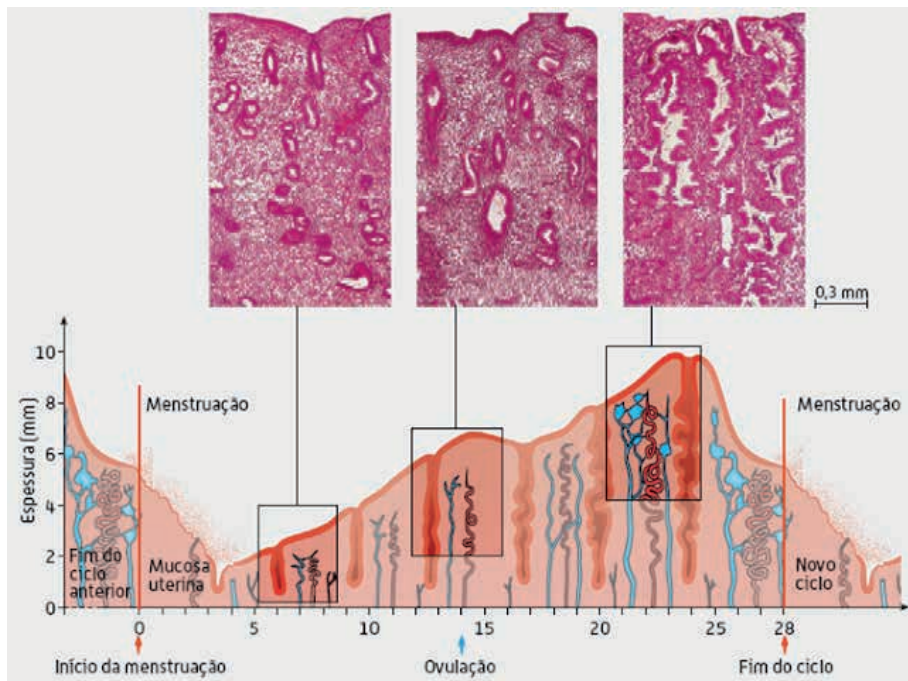
Figura 20: Corte histológico do útero em fase proliferativa

Fonte: LABORATÓRIO DE HISTOLOGIA - NELLY. Sistema Reprodutor Feminino, 2024.

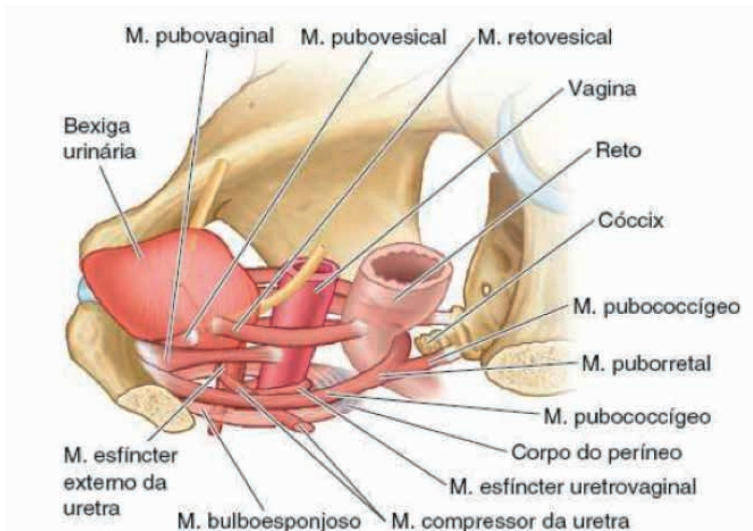
Figura 21: Ciclo endometrial

Fonte: LABORATÓRIO DE HISTOLOGIA - NELLY. Sistema Reprodutor Feminino, 2024.

Vagina

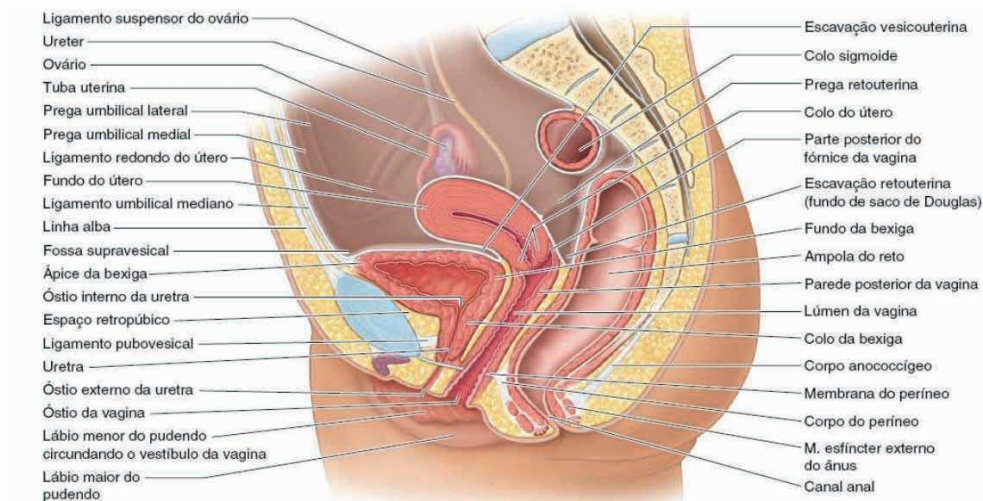
A vagina é um canal muscular tubular distensível que conecta o colo do útero ao exterior do corpo feminino (*óstio da vagina*), localizado na pelve menor, entre a bexiga e o reto. Conferem um canal para o fluxo menstrual, sua elasticidade facilita a relação sexual, além de ser um órgão receptor do sêmen; as glândulas presentes em sua parede são responsáveis pela sua lubrificação, além de servir de passagem do feto durante o parto vaginal.

Do vestíbulo da vagina abrem-se: o óstio da vagina, óstio externo da uretra e os ductos das glândulas vestibular maior e menor.

Existem músculos que funcionam como esfíncteres ao comprimir a vagina, sendo eles os músculos: pubovaginal, esfíncter externo da uretra, esfíncter eretrovaginal e bulboesponjoso (Figura 22).

Figura 22: Vagina e a musculatura do períneo

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019

Anteriormente a vagina está relacionada com o fundo da bexiga e uretra, lateralmente ao músculo levantador do ânus, à fáscia visceral da pelve e os ureteres e posteriormente ao canal anal, reto e à escavação retouterina (Figura 23)

Figura 23: Vista lateral dos órgãos que compõem o sistema genital feminino.

Fonte: MOORE, K.L; DALLEY, A.F; AGUR, A.M.R. 2019

A vagina é um tubo fibromuscular formado pela mucosa, muscular e adventícia (Figs. 24 e 25).

A **mucosa** é constituída pelo epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado e pela lâmina própria**,** formada por **tecido conjuntivo frouxo** rico em fibras elásticas, além de neutrófilos e linfócitos. Nesta camada é possível observar células de Langerhans (importantes sentinelas do sistema imunológico, proporcionando uma resposta imune adequada frente infecções microbianas). Possui poucas terminações nervosas e sua lâmina própria é rica em vasos sanguíneos. Suas células são achatadas são ricas em glicogênio, substrato para bactérias, que o metabolizam em ácido lático, provocando a acidificação do meio. Tal mecanismo é essencial para impedir a entrada de bactérias externas, sobretudo do reto e do ânus, deixando a região menos propícia a infecções.

A porção externa da camada muscular é formada por fibras musculares lisas **longitudinais**, enquanto na parte interna, essas fibras possuem conformação **circular**. Essa organização tecidual permite a contração e relaxamento da vagina.

A **adventícia** é formada por **tecido conjuntivo denso,** contendo células nervosas e um plexo venoso. Além disso, é uma região rica em fibras elásticas, necessária para envolver a vagina e conectá-la aos tecidos circundantes.

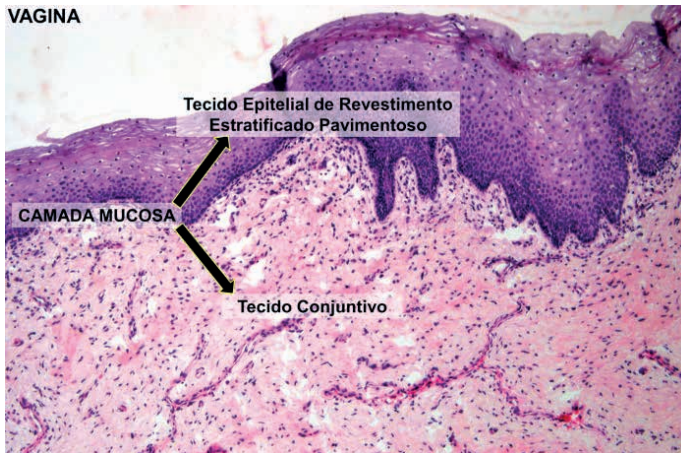
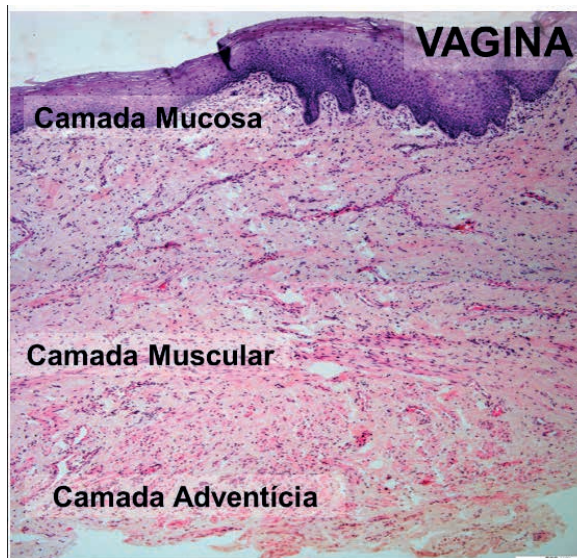
Figura 24: Corte histológico da vagina

Fonte: FÁVARO, L.F, et al. 2018

Figura 25: Corte histológico da vagina com destaque para as camadas de sua parede

Fonte: FÁVARO, L.F, et al. 2018

A irrigação de sua parte superior origina-se das *artérias uterinas*, enquanto as partes média e inferior recebem sangue arterial de ramos das *artérias vaginal* e *pudenda interna*.

A drenagem do sangue é realizada pelos *plexos venosos vaginais*, que percorrem as laterais da vagina pela túnica mucosa vaginal, sendo contínuas com o *plexo venoso uterino*, de modo a formar o *plexo venoso uterovaginal*. Nesse contexto, o sangue é drenado para as *veias ilíacas internas* por meio da *veia uterina*.

Inervação de vagina e útero

Apenas os ⅔ inferiores da vagina tem inervação somática, sendo esse realizado pelo *Nervo perineal profundo* (ramo do nervo pudendo), cuja condução de fibras aferentes é simpática e visceral. Por conta dessas características anatômicas, somente essa parte da vagina é sensível à temperatura e ao toque.

Por outro lado, os outros ⅔ a ⅖ superiores da vagina possuem inervação visceral. O plexo nervoso uterovaginal é quem desempenha esse papel, se estendendo do plexo hipogástrico inferior até as vísceras pélvicas, o que abrange fibras aferentes simpáticas, parassimpáticas e viscerais.

A inervação simpática tem sua origem em segmentos torácicos inferiores da medula, atravessando os nervos esplâncnicos lombares. Já a inervação parassimpática origina-se ao nível medular de S2-S4, passando pelos nervos esplâncnicos pélvicos até o plexo hipogástrico inferior-uterovaginal.

Tanto o fundo quanto o corpo do útero estão acima da linha da dor, de modo que seus impulsos de dor seguem sentido retrógrado via nervo simpático. A lógica contrária aplica-se ao colo do útero e vagina, seguindo então retrógrado via parassimpático.

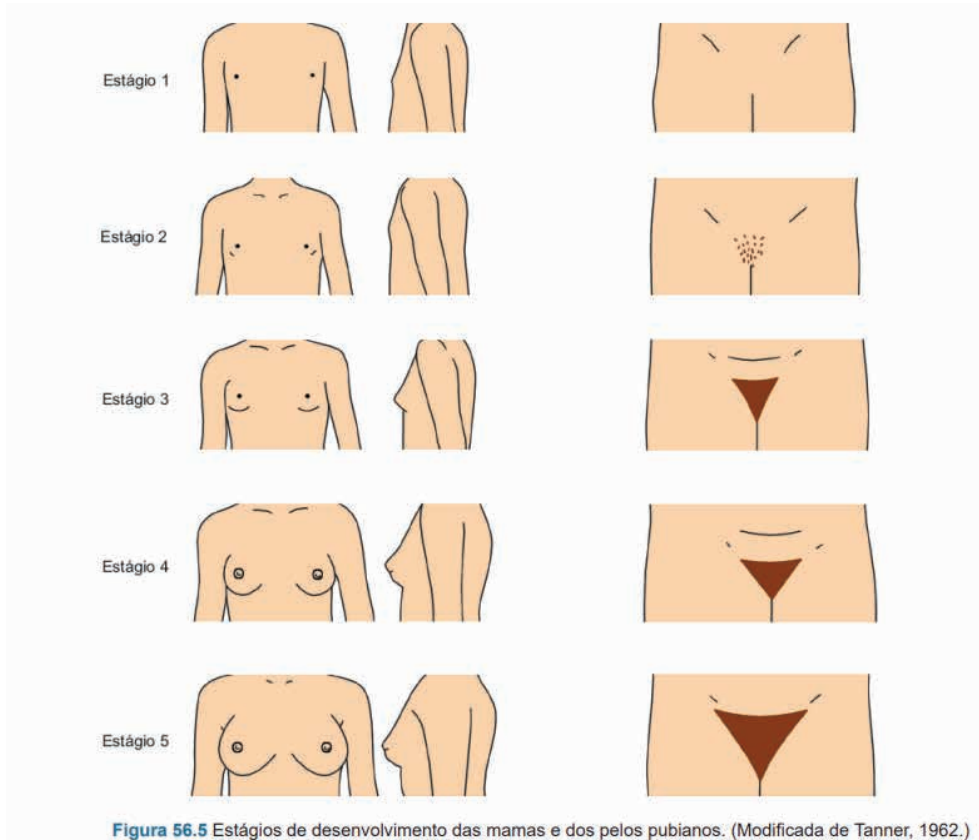
Características sexuais femininas

Nas fêmeas ocorre o desenvolvimento das mamas (fenômeno chamado de telarca), devido ao estradiol plasmático. Existem estágios de desenvolvimento das mamas, sendo o estágio 1 infantil e o estágio 5 o crescimento final das mamas, que ocorre na puberdade com o aumento das papilas aréolas seguido de maior pigmentação das aréolas (Figura 26).

Antes da puberdade, o corpo feminino não possui pêlos púbicos e axilares. Essa alteração tem início com a telarca e o crescimento desses pelos recebe o nome de «pubarca”.

Quando a menina está prestes a entrar na fase reprodutiva ocorre a menarca (primeiro sangramento do útero sem ovulação) cerca de 2 anos após o início da telarca; a ovulação ocorre mais tardiamente aproximadamente 10 meses após a menarca. Geralmente essas primeiras menstruações são irregulares.

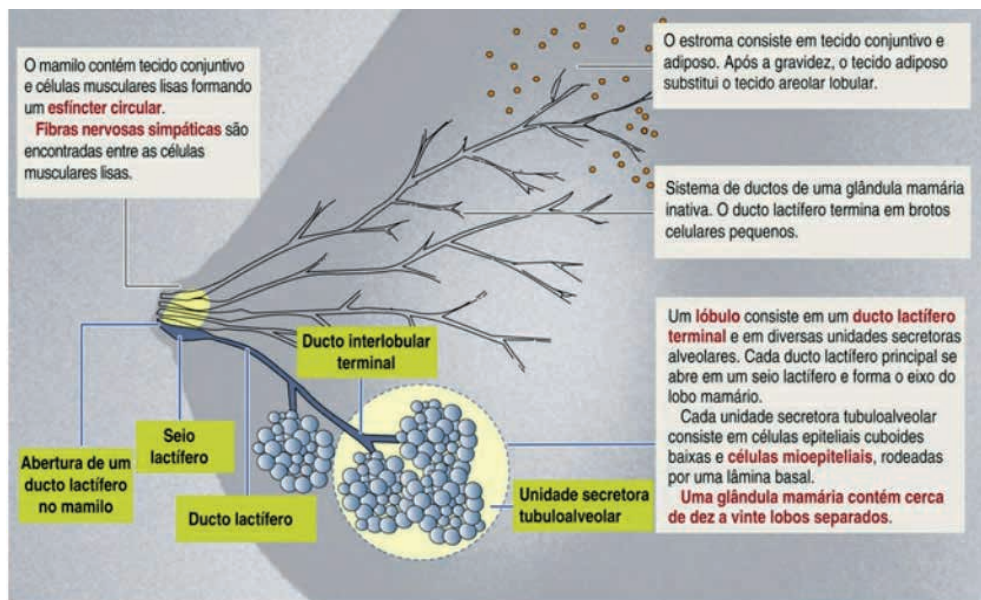
A partir do desenvolvimento dessas características a menina está fisiologicamente apta a conceber um feto.

Figura 26: Estágios de desenvolvimento das características sexuais femininas

Fonte: CURI, R; PROCOPIO, J. 2017

As mamas são formadas a partir de uma invaginação da epiderme. O **mamilo** é circundado pela aréola, constituída por glândulas sebáceas em abundância, sendo que seu estroma é formado por tecido conjuntivo e células musculares lisas. Os ductos lactíferos abrem-se na região mamilo, apresentando, nas proximidades, os seios lactíferos. As glândulas mamárias são formadas a partir de um sistema de ductos, lobos e lóbulos. Destaca-se que, na glândula mamária, no período de lactação, cada ducto lactífero drena um lobo mamário distinto (Fig. 27).

Os lóbulos mamários são constituídos ductos lactíferos ramificados, que estendem-se para dentro do estroma da mama. Os lobos são compostos por um conjunto de lóbulos, que são drenados por um ducto lactífero. Ademais, os lobos e lóbulos só podem ser vistos se a glândula mamária estiver completamente desenvolvida. Um ducto lactífero é revestido por um epitélio colunar ou cúbico simples e uma camada externa de células mioepiteliais, além de ser circundado por tecido conjuntivo frouxo contendo uma rede de capilares. Na mama em estado não lactante (Fig. 28), o parênquima das glândulas mamárias é formado

por ductos lactíferos terminando em fundo cego, na forma de estruturas saculares. Na mama de uma gestante (Fig. 29) em estado de lactação, os ductos lactíferos ramificam-se em um grau maior, acabando em diversas estruturas saculares dilatadas (alvéolos ou ácinos), estruturando, por fim, um lóbulo bem proeminente.

Figura 27: Estrutura da glândula mamária madura

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

Cada glândula mamária é formada por:

1. Uma camada de **células epiteliais** glandulares, presente internamente, disposta em um sistema ramificado de ductos lactíferos, que terminam em ácinos secretores, quando funcionais.

2. Células **mioepiteliais**, as quais circundam o epitélio dos alvéolos secretores e dos ductos lactíferos. As células mioepiteliais contráteis apresentam características tanto de células epiteliais quanto de células musculares lisas, auxiliando na saída do leite. Devido à capacidade de regeneração das glândulas mamárias, decorrente do fato de uma mulher possuir vários ciclos de gravidez, sugere-se que há células-tronco renováveis.

3. Um **estroma** formado por tecido conjuntivo subcutâneo, com a presença de interação entre o tecido conjuntivo propriamente dito com o tecido adiposo unilocular. O ducto lactífero apresenta seios lactíferos e também abre-se na ponta do mamilo. A superfície desses ductos é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado. O conteúdo das glândulas sebáceas é descarregado nos ductos lactíferos.

A aréola é constituída por melanócitos, glândulas sebáceas e sudoríparas. O **estroma** do mamilo e da aréola é composto por um tecido conjuntivo denso e irregular, além da presença de fibras de músculo liso e de feixes de fibras elásticas, que apresentam uma conformação radial e circular. Cada conjunto de alvéolos secretores drenados por meio de um ducto lactífero constitui um lóbulo.

Figura 28: Corte histológico de uma glândula mamária inativa

Glândula mamária não lactante ou inativa

Adipócito

Unidades secretoras

Os ácinos, com potencial secretor, se estimulados pela progesterona, conterão material secretor no lúmen. As células mioepiteliais estão presentes na periferia dos ácinos.

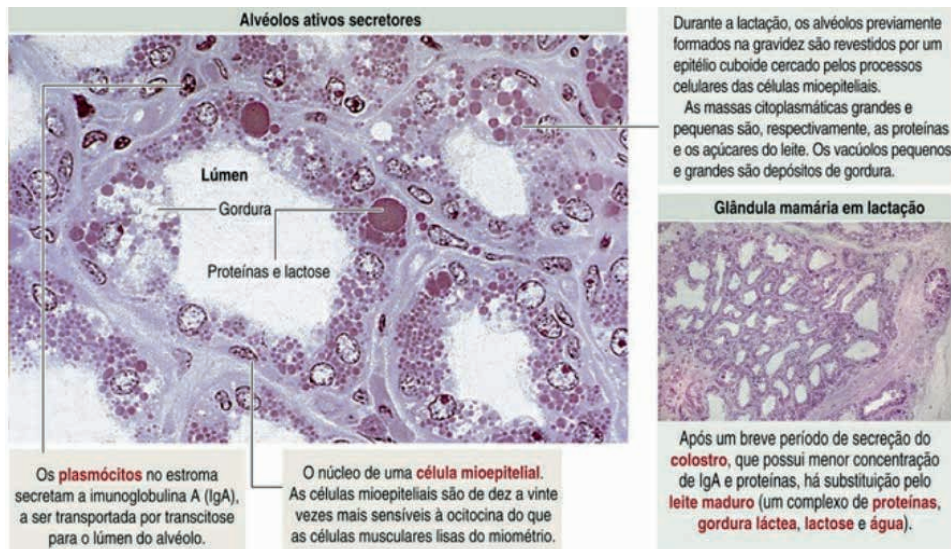
Ducto lactífero

O ducto lactífero é revestido por um epitélio cuboide com duas camadas, o qual, por sua vez, é cercado por células mioepiteliais esparsas e uma lâmina basal. Células mioepiteliais vacuolizadas são encontradas na fase lútea (devido aos depósitos de glicogênio).

Estroma

Tecido conjuntivo denso irregular com fibras colágenas abundantes ao redor dos ductos e dos ácinos.

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

Figura 29: Corte histológico de uma glândula mamári ativa

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

Há indícios de que o início da puberdade ocorre devido a leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos com efeito anorexígeno no sistema nervoso central. Esse hormônio age no hipotálamo, estimulando a liberação do GnRH em quantidade suficiente para ativar o eixo adeno-hipófise-gônadas, iniciando o desenvolvimento sexual feminino. Camundongos imaturos do sexo feminino que receberam tratamento com leptina desenvolveram puberdade precoce, enquanto camundongos obesos que não produzem leptina, apresentaram infertilidade que foi revertida após tratamento com esse hormônio.

SISTEMA GENITAL MASCULINO

Introdução

O sistema genital masculino compreende órgãos internos, tais como as gônadas, ou seja, os testículos, o epidídimo e as glândulas acessórias, que incluem as vesículas seminais, as glândulas bulbouretrais e a próstata. Externamente ele é composto pelo escroto e pelo pênis, o qual contém a uretra, que, por sua vez, serve como via de saída tanto para o fluido seminal quanto para a urina. Sendo assim, o sistema genital masculino cumula as funções de produção e maturação dos gametas masculinos - os espermatozóides, bem como garante a excitação sexual e a deposição do semên no trato genital feminino, através da ereção e da ejaculação, respectivamente. Por fim, o seu bom funcionamento e, consequentemente, o desenvolvimento das características sexuais secundárias, dependem da integração satisfatória dos hormônios gonadotróficos produzidos pelo eixo hipotálamo-hipofisário, assim com dos hormônios advindos dos próprios testículos.

Anatomia e histologia do genital masculino

Os órgãos que compõem o sistema genital masculino incluem os testículos, um conjunto de ductos (epidídimo, ducto deferente, ductos ejaculatórios e uretra), glândulas sexuais acessórias (glândulas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais) e várias estruturas de apoio, incluindo o escroto e o pênis (Figura. 31).

O **escroto**, a estrutura externa que contém os testículos, consiste em pele solta e tela subcutânea subjacente (Figura 32). Ele pende da raiz (parte anexa) do pênis, separada em porções laterais por uma crista mediana chamada de rafe do escroto. Internamente é dividido pelo septo do escroto, constituído pelo músculo dartos e tela subcutânea. O músculo cremaster está associado a cada testiculo e é uma extensão do músculo oblíquo interno associado ao funículo espermático. A construção das fibras regula a temperatura dos testículos.

Os **testículos** consistem em um par de glândulas ovais, com aproximadamente 5 cm de comprimento e 2,5 cm de diâmetro e massa de 10 a 15 g. Se desenvolvem perto dos rins, na parte posterior do abdome, e geralmente começam sua descida para o escroto por

meio dos canais inguinais (Figura 31). Localizados externos à cavidade abdominal, a fim de manterem uma temperatura inferior à corporal, essencial para que a espermatogênese ocorra. São responsáveis pela produção de espermatozóides e andrógenos.

Cada testículo (Figura 33) é envolto pela túnica vaginal (dupla camada de mesotélio peritoneal) e por uma cápsula resistente de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea, concentrada no mediastino, no qual localiza-se a rede testicular. Internamente a essa cápsula, há a túnica vascular, uma rede de vasos sanguíneos vital para o suprimento do órgão. Ademais, septos fibrosos do mediastino, compostos por tecido conjuntivo frouxo, projetam-se para o interior do testículo e dividem o órgão em lóbulos, que contém de 1 a 4 túbulos seminíferos cada. Os túbulos seminíferos, formados pelo epitélio seminífero, possuem aproximadamente 150 µm de diâmetro e 80 cm de comprimento, e as duas extremidades são abertas na rede testicular (*rete testis*), responsável pela coleta dos produtos do epitélio seminífero, como espermatozóides e proteínas de secreção.

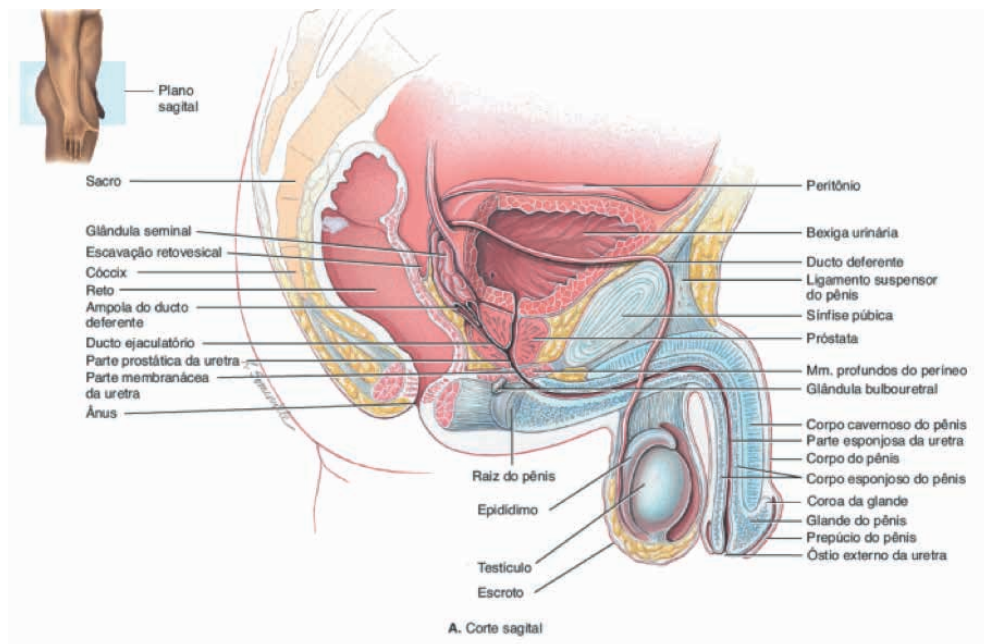
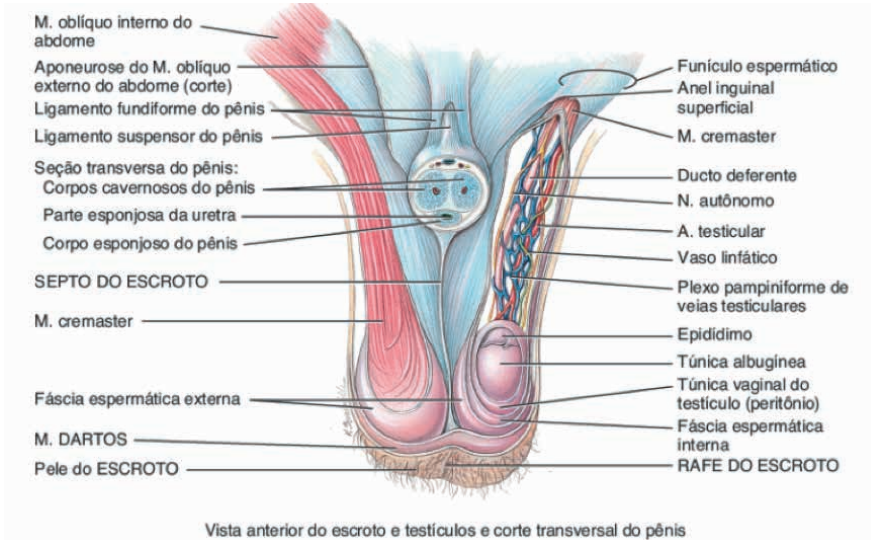
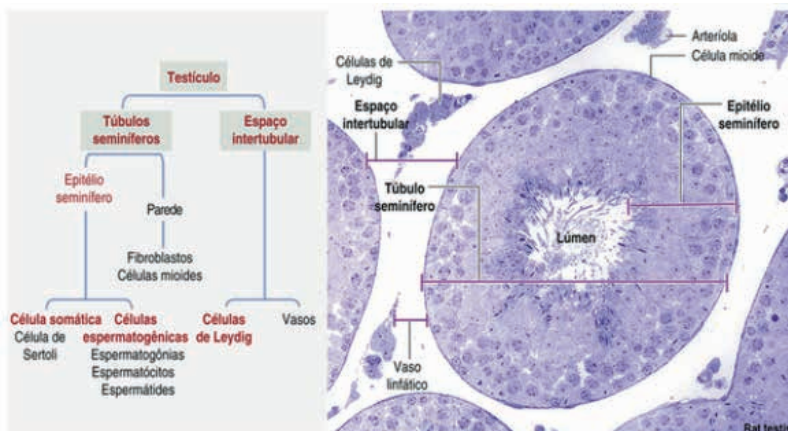
Figura 31: Órgãos que compõem o sistema genital masculino.

Fonte: TORTORA, G. J. 2019

Figura 32: Estruturas do escroto

Fonte: TORTORA, G. J. 2019

O epitélio seminífero (Fig. 33) é um epitélio estratificado, apoiado em uma membrana basal, composto pelas células de Sertoli somáticas e células espermatogênicas (espermatogônias, espermatócitos e espermátides). As células de Sertoli são colunares, estendem-se da parede do túbulo até o lúmen e são essenciais para o controle da maturação e da migração das células germinativas. Além disso, elas interagem com espermatogônias, que dividem-se mitoticamente, e espermatócitos, que dividem-se meioticamente, e produzem testosterona, embora em quantidades não significativas. Já as células espermatogênicas são as produtoras de espermatozóides em si.

Figura 33: Corte histológico de um túbulo seminífero

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

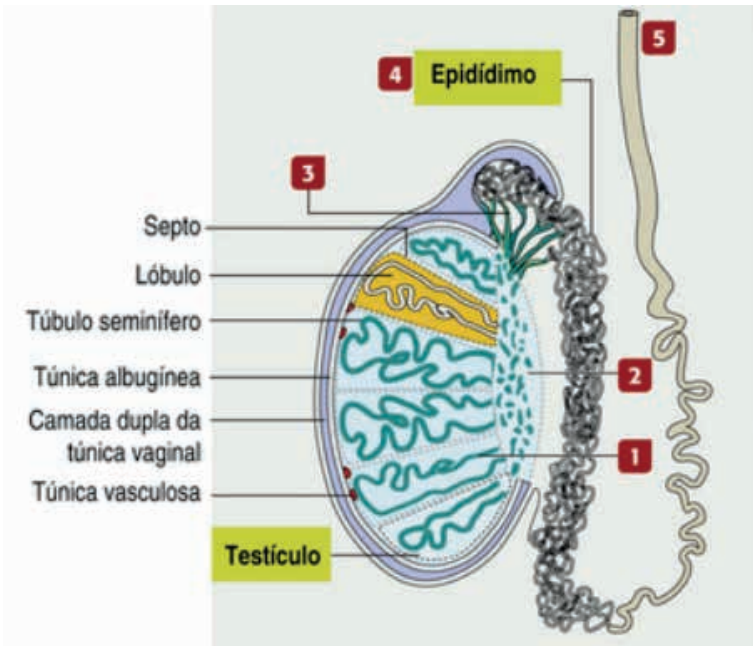
Na parede dos túbulos seminíferos existem células musculares e fibras colágenas, responsáveis por promoverem as contrações musculares que promoverão o deslocamento dos espermatozoides até o epidídimo, visto que nesse estágio eles ainda não apresentam a capacidade de locomoção. Ademais, há inúmeros vasos sanguíneos (arteríolas, capilares e vênulas) no espaço entre os túbulos seminíferos, além de agregados de células de Leydig. Essas células cubóides são produtoras de andrógenos, sendo as principais responsáveis pela síntese de testosterona, que ocorre a partir do colesterol.

Associado à superfície posterior dos testículos, o **epidídimo** é o local de armazenamento e maturação dos espermatozóides. Consiste em uma estrutura altamente enovelada, que possui um ducto epididimário, composto por um epitélio pseudoestratificado, com estereocílios, e subdividido em três segmentos principais: A cabeça ou capuz, o corpo e a cauda, contínua com o ducto deferente (Fig. 34). Sua parede contém células musculares lisas e, além disso, há as células epiteliais principais, que são colunares, e células basais, consideradas precursoras das principais.

O epidídimo possui diversas funções, como: O transporte dos espermatozóides para a cauda, região que efetua seu armazenamento, por peristaltismo; Maturação dos espermatozóides, que engloba a condensação da cromatina, a obtenção de novas proteínas de superfície, adquirindo a capacidade de ligação à zona pelúcida, reorganização da membrana plasmática (alterações de carga) e ganho de motilidade progressiva, que ocorre no corpo do epidídimo necessários para se moverem e fertilizarem os óvulos. No epidídimo ocorre também o armazenamento desses gametas e a remoção seletiva das células espermáticas anormais.

O **ducto deferente**, uma continuação do epidídimo, é um tubo muscular que apresenta cerca de 45 cm de comprimento. Responsável por transportar os espermatozóides do epidídimo até a uretra, podendo armazenar os espermatozóides por algum tempo. Histologicamente, o ducto deferente é constituído por:

1. Camada mucosa: Epitélio colunar pseudo-estratificado com estereocílios, lâmina própria de tecido conjuntivo e fibras elásticas
2. Camada muscular: Camadas interna e externa de músculo longitudinal e uma camada circular média, cujas contrações movem os espermatozóides ao longo do tubo.
3. Camada externa: Tecido conjuntivo frouxo, com algumas células adiposas
4. Ampola: Porção final dilatada. Desemboca em um ducto ejaculatório, que permeia a próstata e projeta a secreção na uretra prostática.

Figura 34: Estruturas do testículo e epidídimo.

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016

Legenda:

1. Túbulos retos
2. Rede testicular
3. Ductos eferentes
4. Epidídimo
5. Ducto deferente

O par de **glândulas seminais** são estruturas enroladas em forma de bolsa que medem aproximadamente 5 cm de comprimento e se encontram posteriormente à base da bexiga urinária e anteriormente ao reto. Com o objetivo de neutralizar o pH ácido presente tanto na uretra quanto nos órgãos do trato genital feminino, o líquido alcalino produzido por essas glândulas é composto por frutose, prostaglandinas e proteínas de coagulação, e consiste na maior parte da composição do sêmen.

A **próstata** é a maior glândula genitál acessória, com cerca de 4 cm de um lado a outro, aproximadamente 3 cm de cima a baixo, e cerca de 2 cm no sentido ântero posterior. Encontra-se inferiormente à bexiga urinária e circunda a parte prostática da uretra. Produz o fluido seminal, o qual é alcalino e rico em zinco, cuja função é neutralizar o conteúdo vaginal, que é ácido, além de fornecer nutrientes para o transporte dos espermatozoides e liquefazer o sêmen, cuja composição são essenciais para a sobrevivência e motilidade dos espermatozóides.

Envolta por uma cápsula, a próstata é constituída por tecido glandular, principalmente, tecido conjuntivo e fibras colágenas e por glândulas tubuloalveolares ramificadas, que propelem seu conteúdo na uretra prostática. Além disso, as glândulas prostáticas são revestidas por epitélio colunar simples a pseudoestratificado.

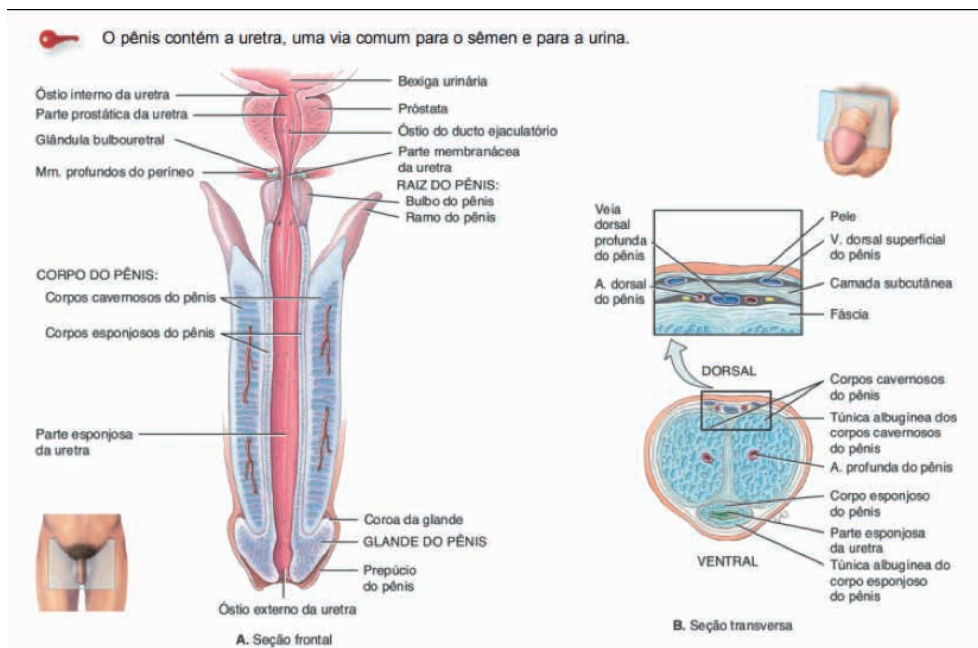
Divide-se em três zonas:

1. Zona periférica: Camada exterior e posterior, composta por glândulas ramificadas compostas. Corresponde a aproximadamente 70% da glândula.
2. Zona central: Envolve os ductos ejaculatórios e é composta por glândulas mucosas periuretrais. Corresponde a cerca de 25% da massa prostática.
3. Zona de transição: Menor região e a mais interna, envolve parte da uretra e é composta por glândulas submucosas periuretrais.

Inferior à próstata estão o par de **glândulas bulbouretrais**, em ambos os lados da parte membranácea da uretra, no interior dos músculos profundos do períneo e possuem o tamanho de uma ervilha. Seus ductos se abrem no interior da porção esponjosa da uretra. Durante a excitação sexual, as glândulas bulbouretrais secretam um líquido alcalino na uretra que protegem os espermatozoides da acidez da urina presente nesse local. Essa secreção pode ser liberada durante a estimulação sexual, contribuindo para a lubrificação durante o coito.

Nos homens, a **uretra** é o ducto terminal compartilhado pelos sistemas reprodutivo e urinário (Fig. 35). Medindo aproximadamente 20cm, passa através da próstata, dos músculos profundos do períneo e do pênis, sendo subdividida em três partes: parte prostática, membranácea e esponjosa. A porção prostática da uretra mede 2 a 3 cm de comprimento e passa através da próstata. Esse ducto segue inferiormente, passa pelos músculos profundos do períneo, constituindo a parte membranácea da uretra, que mede cerca de 1cm. Em seguida a uretra penetra no corpo esponjoso do pênis, onde dá início à sua porção esponjosa, que mede 15 a 20 cm de comprimento. A uretra recebe os ductos excretores tanto da glândula bulbouretral, quanto das glândulas uretrais, que são produtoras de uma secreção de glicosaminoglicanos, responsáveis pela lubrificação e proteção da superfície do epitélio uretral. A camada muscular na uretra membranosa consiste em dois esfíncteres: Um de músculo liso (involuntário) e outro de músculo estriado (voluntário), que controlam a passagem de urina ou sêmen.

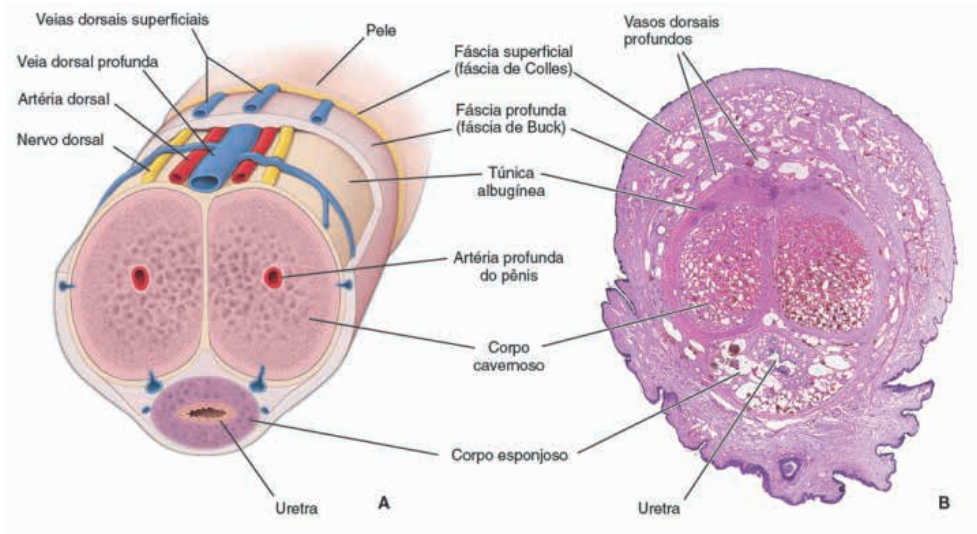
O **pênis,** é o órgão da cópula. De formato cilíndrico, é composto por um corpo, uma glande e uma raiz (Figura 35). A raiz do pênis é a porção de inserção (porção proximal), e consiste no bulbo do pênis, a continuação posterior expandida da base forma o corpo esponjoso, e o ramo as duas porções separadas e cônicas do corpo cavernoso do pênis. O peso do pênis é suportado por dois ligamentos que são contínuos com a fáscia desse órgão. O ligamento fundiforme do pênis surge a partir da parte inferior da linha alba (1), enquanto o ligamento suspensor surge a partir da sínfise púbica (2).

Figura 35: Estruturas internas do pênis e as porções da uretra masculina

Fonte: TORTORA, G. J. 2019

O pênis é formado por três massas colunares e cilíndricas de tecido erétil, cada uma circundada por tecido fibroso chamado de túnica albugínea (Figura 36). As duas massas dorsolaterais são chamadas de corpos cavernosos do pênis. A massa médio ventral menor, o corpo esponjoso do pênis é transpassado pela uretra peniana, que serve de passagem para a ejaculação do sêmen e a excreção da urina, e se mantém aberta durante a ejaculação. A pele e uma tela subcutânea envolvem todas as três massas, formadas por tecido erétil, composto por diversos seios sanguíneos (espaços vasculares) revestidos por células endoteliais e circundados por músculo liso e tecido conjuntivo e elástico.

A glande do pênis é constituída pela extremidade distal do corpo esponjoso e sua margem é denominada coroa. A uretra distal aumenta no interior da glande do pênis e forma uma abertura terminal em forma de fenda, o óstio externo da uretra. Recobrindo a glande em um pênis tem-se o prepúcio do pênis.

As três massas colunares contêm vasos sanguíneos irregulares e comunicantes, os sinusóides, os quais são drenados por vênulas e munidos por uma artéria, o que está diretamente relacionado ao processo de ereção.

Figura 36: Estruturas internas e histológicas do pênis

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

Eixo hipotalâmico-hipofisário de liberação e seus efeitos nas gônadas

A liberação do hormônio sexual masculino, a testosterona, assim como o estímulo para a espermatogênese ocorre através do eixo hipotalâmico-hipofisário. O controle inicial é exercido pelo neuro-hormônio GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofinas),

A secreção de GnRH ocorre pelo disparo periódico e pulsátil de potenciais de ação por neurônios que estão no núcleo arqueado (que fica no hipotálamo), gerando o mesmo padrão gerado de secreção dos hormônios Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) (caso ocorra a troca do padrão pulsátil pelo contínuo as células gonadotróficas não irão responder ao GnRH, pois por feedback negativo será interpretado como se houvesse elevada concentração dos hormônios gonadotróficos, o que diminuirá a produção de FSH e LH pela adeno-hipófise). Tanto o FHS quanto o LH estimulam a produção de Testosterona, responsável pelo desenvolvimento dos órgãos sexuais assim como pelas características sexuais secundárias.

Figura 37: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Testicular

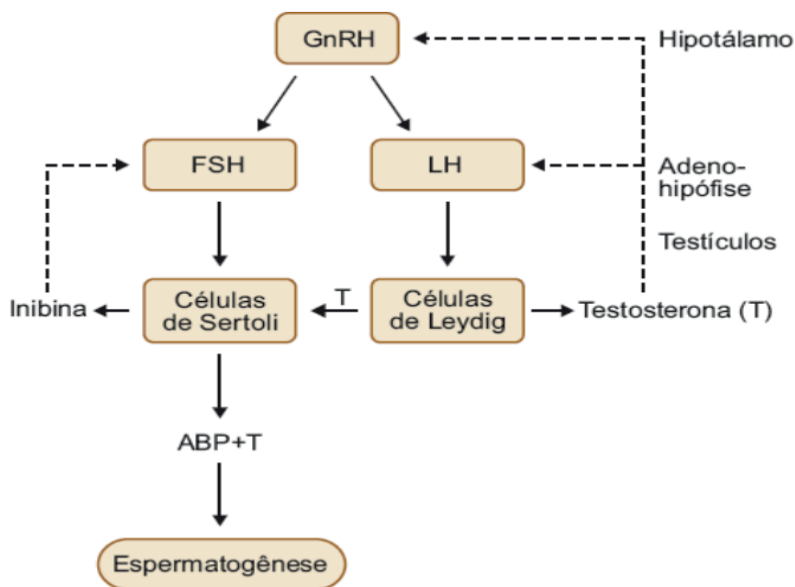



Figura 55.8 Controle da reprodução masculina pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos. As linhas contínuas significam estímulo positivo, e as tracejadas, estímulo inibitório. GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; FSH: hormônio foliculoestimulante; LH: hormônio luteinizante; ABP: proteína ligadora a andrógenos.

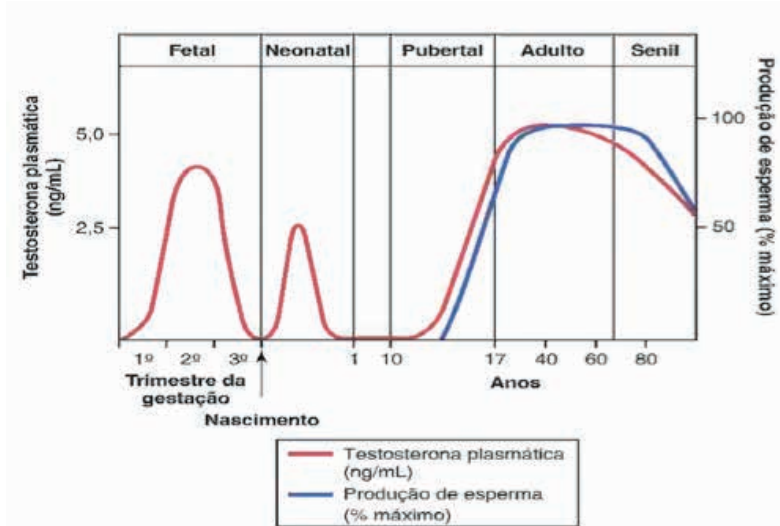
Fonte: CURI, R; PROCOPIO, J. 2017

O mecanismo que explica o padrão pulsátil de liberação do GnRH, FSH e LH ainda não foi descoberto, todas as observações acerca desse fenômeno indicam a necessidade de maturação dos neurônios que secretam GnRH, influências do estado emocional, nutricional e produção do hormônio melatonina (se encontra alto na infância e declina ao longo da vida - paralelo a remoção da inibição da secreção de GnRH). O último fator mencionado possui forte comprovação científica, visto que a remoção da glândula pineal gera puberdade precoce. A testosterona produzida pelas células de Leydig pode inibir a liberação do LH tanto em nível hipotalâmico, quanto em nível adeno-hipofisário (pois modula a liberação do GnRH e também da subunidade beta do LH, respectivamente).

O LH corresponde ao principal regulador da produção de testosterona pelas células de Leydig enquanto, que o FSH é de suma importância no desenvolvimento dos testículos imaturos, tendo em vista que ele controla a proliferação das células de Sertoli e o crescimento dos túbulos seminíferos, de maneira que ele tem importante papel na determinação do tamanho dos testículos.

A testosterona e o FSH são fundamentais para a espermatogênese. A testosterona atua inibindo a secreção de LH pelo hipotálamo via retroalimentação negativa. Todavia, apresenta pouco efeito sobre a secreção de FSH. A inibina, hormônio polipeptídico, secretada pelas células de Sertoli, apresenta efeito negativo sobre a secreção de FSH. Outra proteína supressora de FSH, corresponde à folistatina.

A liberação de GnRh tem início na quarta semana gestacional com concentrações reduzidas até que o indivíduo entre na puberdade, ocorrendo o mesmo nas liberações de LH e FSH, com a diferença de que ela ocorre entre a décima e a décima segunda semana gestacional. Durante a infância, as concentrações de FSH estão um pouco mais altas do que a do LH, enquanto na puberdade essa liberação se torna pulsátil, com aumento das concentrações liberadas de ambos os hormônios. A testosterona também é produzida, do período gestacional até a idade de um ano, com o objetivo de estimular o desenvolvimento dos órgãos sexuais secundários (Figura 38).

Figura 38: Produção de testosterona ao longo da vida de um indivíduo do sexo masculino.

Fonte: HALL, H.E.; GUYTON, A.C. 2017.

Espermatogênese

A espermatogênese consiste no processo de formação dos espermatozoides, os gametas masculinos. (Figuras 39 e 40). Ao contrário do sistema genital feminino, o sistema genital masculino nunca para de produzir gametas, ocorrendo apenas a redução do ritmo de produção com o envelhecimento. O processo de espermatogênese tem início na puberdade, concomitante à volta da produção de testosterona, através da excitação das células de Sertoli pelo hormônio FSH. Ela é dividida em três fases:

1. Fase espermatogônica: Nessa fase, as espermatogônias do tipo A, se dividem de forma mitótica e contínua, a fim de sempre manter constante o suprimento de células para a formação dos espermatozoides. Depois de várias divisões mitóticas, as espermatogônias do tipo A se diferenciam em do tipo B, que dão início à próxima fase.

2. Fase espermatocítica (meiose): As espermatogônias B sofrem mitose, gerando os espermatócitos primários. Então, os espermatócitos primários sofrem a primeira meiose, gerando os espermatócitos secundários, células haploides. Os espermatócitos secundários passam pela meiose II, dando origem à espermátides haploides.

3. Fase espermatídica/Espermiogênese: As espermátides, então, passam por um intenso processo de diferenciação, com a alteração de suas estruturas, como o flagelo. No fim desse processo, há a formação do **espermatozóide**, liberado no lúmen do túbulo seminífero. Entretanto, ainda não mobilidade, sendo necessária sua maturação no epidídimo. O espermatozóide só adquire capacidade de fecundação quando está no trato genital feminino, onde sofre o processo de **capacitação**.

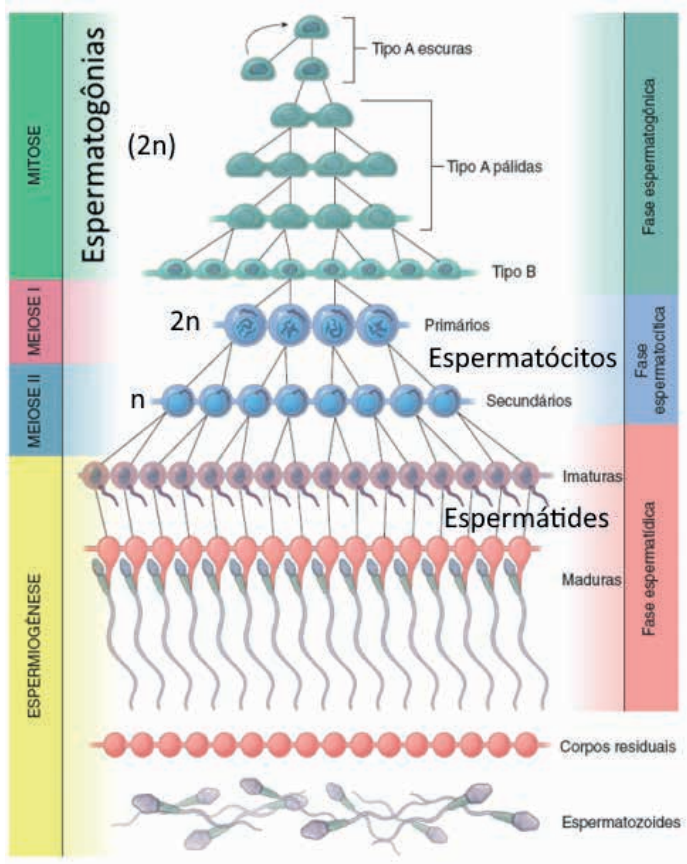
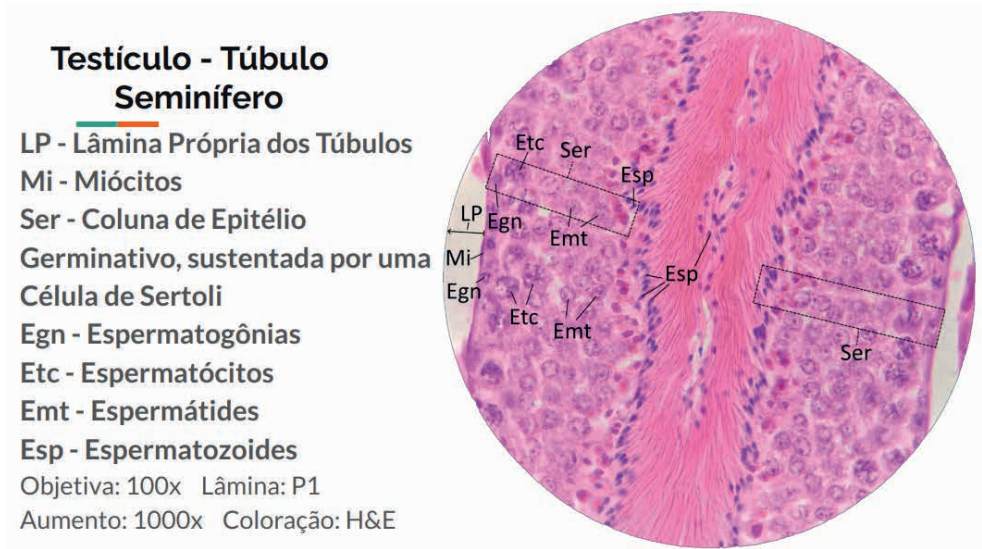
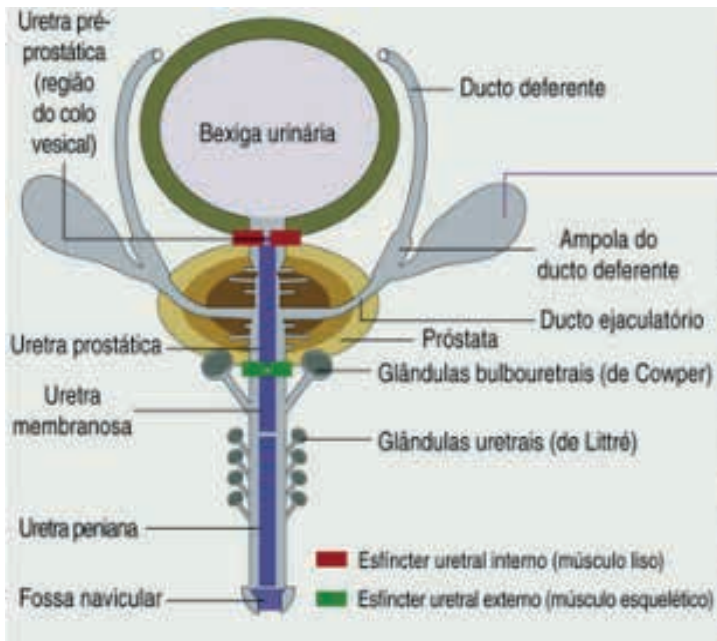
Figura 39: Espermatogênese

Fonte: ROSS, M; PAWLINA W. 2016

Figura 40: Corte histológico do túbulo seminífero, com a presença de células espermatogênicas

LP - Lâmina Própria dos Túbulos
Mi - Miócitos
Ser - Coluna de Epitélio Germinativo, sustentada por uma Célula de Sertoli
Egn - Espermatogônias
Etc - Espermatócitos
Emt - Espermátides
Esp - Espermatozoides
Objetiva: 100x Lâmina: P1
Aumento: 1000x Coloração: H&E

Sêmen

Também conhecido como fluido ejaculado, o sêmen é composto por espermatozóides e secreções das vesículas seminais, glândulas bulbouretrais e da próstata (Figura 41). Essas secreções, que constituem o maior do volume do semen, são responsáveis pelo transporte e nutrição dos espermatozóides. Além disso, o fluido seminal também contém substâncias como frutose, que atua como fonte de energia para os espermatozóides, tampões para proteção contra a acidez da vagina, muco de origem das glândulas bulbouretrais para lubrificação, além de altas concentrações de prostaglandinas, que possivelmente atuam no aumento da motilidade uterina.

Os espermatozóides no trato genital feminino, não apresentam capacidade de fertilização imediata, dado que, após 4 a 6 horas, eles sofrem capacitação. Esse processo consiste na remoção de fatores inibitórios presentes no ejaculado, colesterol e na redistribuição das proteínas de superfície. A capacitação também gera a reação acrossômica. Nesta, a membrana acrossômica se funde à membrana externa do espermatozóide, de modo que tem-se a formação de poros, que fornecem passagem para enzimas hidrolíticas e proteolíticas que deixam o acrossoma, que irão criar uma via pela qual o espermatozóide penetra no revestimento do óvulo, culminando na fertilização.

Figura 41: Esquema dos esfíncteres ureterais e glândulas envolvidas na produção do sêmen.

Fonte: KIERSZENBAUM, A.L; TRES, L. 2016.

Ereção

A ereção peniana é essencial para que ocorra a cópula e deposição dos espermatozóides no trato genital feminino. Ela ocorre devido ao acúmulo de sangue nos corpos cavernosos e esponjosos do pênis e inicia-se com estímulos psíquicos e táteis em zonas erógenas. Na ereção tem-se um arco reflexo espinal associado, tendo em vista que impulsos gerados passam ao longo dos nervos aferentes até o centro integrador na medula, de onde novos impulsos iniciam o caminho de volta ao longo das fibras aferentes parassimpáticas do nervos efetores, que estão sob influência da testosterona. As fibras parassimpáticas,por sua vez, quando excitadas, liberam óxido nítrico, o qual ativa a enzima guanilato ciclase que leva a produção de GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). O GMPc é o responsável pela ereção, tendo em vista que ele promove a dilatação arteriolar no pênis que, por sua vez, culmina no enchimento de sangue dos vasos sinusóides venosos dos corpos cavernosos. Tudo isso, em conjunto com a compressão das veias de drenagem pelo músculo isquiocavernoso, produz a ereção .

O sildenafila (Viagra) inicialmente utilizado para tratamento de problemas cardíacos. Porém ele apresenta, como efeito colateral, a ereção peniana, de modo que no presente momento ele é indicado para tratamento de disfunção erétil. Esse medicamento atua inibindo a fosfodiesterase 5, a qual inativa o GMPc. Dessa forma, por impedir a degradação de GMPc, o sildenafila permite que o GMPc se acumule e permaneça ativo por mais tempo levando ao prolongamento da ereção peniana.

Por outro lado, a ativação simpática alfa adrenérgica inibe a ereção, principalmente, por conta de seu efeito vasoconstritor. Como a ejaculação envolve ativação simpática, em geral, ela resulta no término da ereção.

A disfunção erétil pode ser decorrente de distúrbios psíquicos ou orgânicos. Lesões na medula espinal, traumatismo craniano, acidentes vasculares, diabetes e doenças que acometem o sistema nervoso podem levar a disfunção erétil.

Ejaculação

A ejaculação é um reflexo que envolve o movimento dos espermatozóides e secreções glandulares para dentro do trato genital feminino, seguida de uma ejeção rápida do sêmen. Durante o processo de ereção ocorre os seguintes eventos: lubrificação da uretra pelas secreções bulbouretrais, liberação de substância alcalina para neutralizar o Ph vaginal e o próprio Ph da uretra do homem, por fim são adicionadas secreções das vesículas seminais e líquido prostático.

A estimulação tátil dos receptores das glândulas do pênis geram impulsos aferentes até a medula espinal lombar (no centro integrador). Os impulsos que retornam são provenientes das vias eferentes simpáticas. A consequência desses impulsos são: contração da musculatura lisa do epidídimo e das glândulas secretoras, resultando na propulsão dos espermatozóides e secreções para a uretra. Ao mesmo tempo ocorre contração do esfíncter interno da uretra para impedir o retorno de espermatozóides na bexiga.

- **Vasectomia:** Procedimento cirúrgico que consiste no corte dos ductos deferentes, sendo um método contraceptivo masculino permanente. Devido a perda da conexão dos testículos, a espermatogênese continua acontecendo, mas os espermatozóides não conseguem sair e são reabsorvidos. O volume do sêmen é pouco afetado (5% do volume total são os espermatozóides).

Características sexuais masculinas

As características sexuais primárias estão diretamente envolvidas com a reprodução e são visiveis na identicação do sexo. Após a puberdade, grandes quantidades de testosterona são secretadas, de maneira que isso faz com que o pênis, o saco escrotal e os testículos aumentem de tamanho, sob estímulo hormonal. Além disso, a testosterona leva ao desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas, que incluem: crescimento de pelos, voz mais grave, espessura da pele e tecidos subcutâneos, aumento da massa muscular, crescimento dos ossos, aumento do metabolismo basal e aumento da produção de hemácias. Todas essas alterações são resultantes do aumento da liberação de testosterona, sendo que a maioria dos efeitos resulta do aumento da formação de proteínas nas células alvo. Essas características sexuais, além dos próprios órgãos sexuais, distinguem macho e fêmea.

REFERÊNCIAS

BEM ESTUDADO. **Toplist: Top 8 – O Que Se Destaca na Fase Folicular.** Disponível em: <https://bemestudado.com/post/toplist-top-8-o-que-se-destaca-na-fase-folicular-2022>. Acesso em: 20 fevereiro 2024.

BLOG DA BIOLOGIA VIDA. **Regulação Hormonal.** Disponível em: <https://blogdabiologiavida.blogspot.com/2015/05/regulacao-hormonal.html>. Acesso em: 13 fevereiro 2024.

CLÍNICA SERPAS. **Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).** Disponível em: <https://clinicaserpas.com.br/blog/sindrome-dos-ovarios-policisticos-sop>. Acesso em: 16 fevereiro 2024.

CURI, R., PROCOPIO, J. **Fisiologia básica.** 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

DRAKE, R. L. et al. **Gray's. Atlas de Anatomia.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.

FÁVARO, L.F; SILVA, L.F, TANAMATI, L.W; SCHRAMM, V.P; MORETTI, R. **Histologia de Órgãos e Sistemas – Texto e Atlas. Sistema Reprodutor Feminino.** 2018 Acessado em (23 fevereiro 2024). Disponível em https://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-reprodutor-feminino/

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. **Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica.** 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Sistema Reprodutor Feminino.** Disponível em: <https://histologia.icb.ufg.br/repfem.html#imgq5-1>. Acesso em: 24 fevereiro 2024.

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. **Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia.** 4ª Edição. Elsevier, 2016.

LABORATÓRIO DE HISTOLOGIA - NELLY. **Sistema Reprodutor Feminino.** 2010. Disponível em: <https://laboratoriodehistologia-nelly.blogspot.com/2010/09/sistema-reproductor-femenino.html>. Acesso em: 23 fevereiro 2024.

LIU, J.H. **Endometriose.** MSD MANUALS. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/endometriose/endometriose>. Acesso em: 28 fevereiro 2024.

MIGLIAVACCA, M. P. **Cariótipo com Banda G.** 2020. Disponível em: <https://www.dasagenomica.com/blog/cariotipo-com-banda-g/>. Acesso em: 18 fevereiro 2024.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Moore: Anatomia orientada para a clínica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

MORULA IVF. **Ovarium Adalah**. Disponível em: <https://www.morulaivf.co.id/id/blog/ovarium-adalah/>. Acesso em: 22 fevereiro 2024.

PORTO, C.C; PORTO, A.L. **Semiologia médica**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROSS, M., PAWLINA, W. **Ross. Histologia - Texto e Atlas** - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7ª Edição, Artmed, 2017.

TORTORA, G. J. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

CAPÍTULO 5

SISTEMA DIGESTÓRIO

Data de aceite: 01/08/2024

Santiago Belarmino Dias de Almeida Neves

Maria Fernanda Jacobino de Souza

Daniela Silva Costa

Bruno Agoncil Pires e Souza

Ana Beatriz Rezende Ribeiro

Pâmella Araújo Cardoso Juscelino

Louise Sofia Carneiro Madeira

Anna Clara Lopes de Moura

Matheus Felipe de Oliveira

Julyana Alcantara Silva de Araújo

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

INTRODUÇÃO

A nutrição está intrinsecamente ligada à vida a fim de satisfazer as necessidades vitais como o crescimento, trabalho, manutenção e restauração de tecidos vivos. Nesse contexto, a digestão é um processo que converte um grande número de alimentos, de fontes e composições muito diversas, em substâncias mais simples e que podem ser absorvidas pelo trato gastrointestinal, garantindo a nutrição do indivíduo e manutenção de suas funções vitais.

As atividades do sistema digestório envolvem diversas ações e funções como:

1. Mastigação, deglutição, mistura e propulsão dos alimentos
2. Secreção de sucos digestivos e digestão alimentar pela ação de enzimas
3. Absorção de nutrientes
4. Transporte de substâncias secretadas e absorvidas
5. Eliminação de produtos da digestão
6. Regulação, integração e coordenação das funções digestivas por ação do sistema neuroendócrino

CAVIDADE ORAL

A cavidade oral é subdividida em vestíbulo da boca e cavidade própria da boca. O vestíbulo compreende o espaço entre os lábios, bochechas e os dentes. A cavidade própria da boca está localizada posteriormente aos dentes, é delimitada superiormente pelos palatos duro e mole, inferiormente pela língua e assoalho da boca, posteriormente pela entrada da orofaringe.

Dentes

Sabe-se que a fase da deglutição inicia-se voluntariamente na cavidade oral, tendo os dentes um papel fundamental na quebra mecânica dos alimentos - **mastigação** -, ao misturá-los à saliva, também produzida nesta cavidade, a fim de formar o bolo alimentar.

Nesse sentido, os dentes são classificados em **decíduos (primários)**, identificados durante a infância em uma contagem de **20** dentes, e **permanentes (secundários)**, numa contagem de **32** dentes identificados na fase adulta. Quanto à sua estrutura, um dente é composto por **coroa, colo e raiz**, bem como é formado predominantemente por **dentina**, a qual, na coroa, é coberta por **esmalte**, e, na raiz, por **cemento.**

Palato

Outra importante estrutura que constitui a cavidade oral é o palato, também conhecido como "céu da boca" e cuja função primária é isolar a cavidade oral da cavidade nasal e da porção nasal da faringe (nasofaringe).

O palato é dividido em palato duro, que cobre, anteriormente, seus dois terços e possui um esqueleto ósseo, e em palato mole, o qual compõe seu terço posterior e não possui um esqueleto ósseo, sendo fixado ao palato duro por meio da aponeurose palatina. Além disso, é na extremidade mais posterior e livre do palato mole que se encontra a úvula, o "sininho da garganta". É o palato mole que, durante a deglutição, se eleva contra a parede da faringe, de maneira a bloquear a entrada de alimento na cavidade nasal. Por fim, o palato mole é, lateralmente, unido à língua pelo arco palatoglosso e à faringe pelo arco palatofaríngeo.

Relações anatômicas entre a cavidade oral e a faringe

Limite superior: palato mole;

Limite inferior: língua;

Limite lateral: arcos palatoglosso e palatofaríngeo (chamados de pilares das fauces);

As **fauces** são o espaço entre a cavidade oral e a faringe e o **istmo das fauces** é a comunicação estreita entre a cavidade própria da boca e a porção oral da faringe (orofaringe). Vale lembrar que a orofaringe também possui **tonsilas palatinas**, que são massas de tecido linfoide localizadas entre os arcos e a língua.

Glândulas salivares

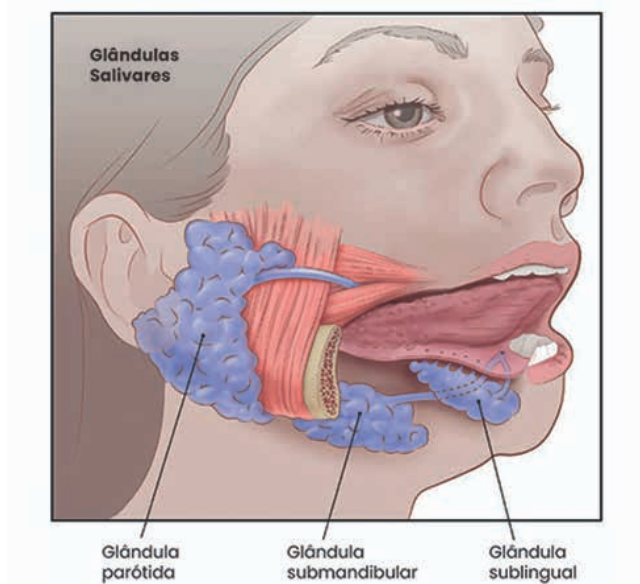
No interior da cavidade oral se encontra estrutura de extrema importância para o sistema digestório: as glândulas salivares. As glândulas salivares são estruturas pares divididas em: glândulas salivares maiores e menores. As maiores, organizadas em pares, ainda se dividem em :

glândula parótida (Fig. 1) **-** a maior glândula das 3 glândulas, se localiza na região infratemporal da cabeça, possui ducto excretor - ducto parotídeo - que se abre na papila do ducto parotídeo. As duas glândulas parótidas são ácino serosas com secreções **serosas** e produzem 30% da saliva;

glândula submandibular (Fig. 1) **-** se localiza no triângulo submandibular do pescoço, seu ducto excretor - ducto submandibular - abre-se em uma proeminência carnuda - carúncula sublingual - de cada lado do frênulo da língua. As glândulas submandibulares são tubuloacinosas (ácinos mistos) com secreção **serosa e mucosa** e produzem cerca de 60% da saliva;

glândula sublingual (Fig. 1) **-** localizada inferiormente à língua, dentro das pregas sublinguais no assoalho da cavidade oral. Seus ductos excretores estão distribuídos pela cavidade oral. As glândulas sublinguais são tubuloacinosas compostas (ácinos mistos com predominância de células mucosas).

As glândulas salivares menores se localizam na submucosa da cavidade oral, possuem ductos excretores curtos e nomeados de acordo com a sua localização.

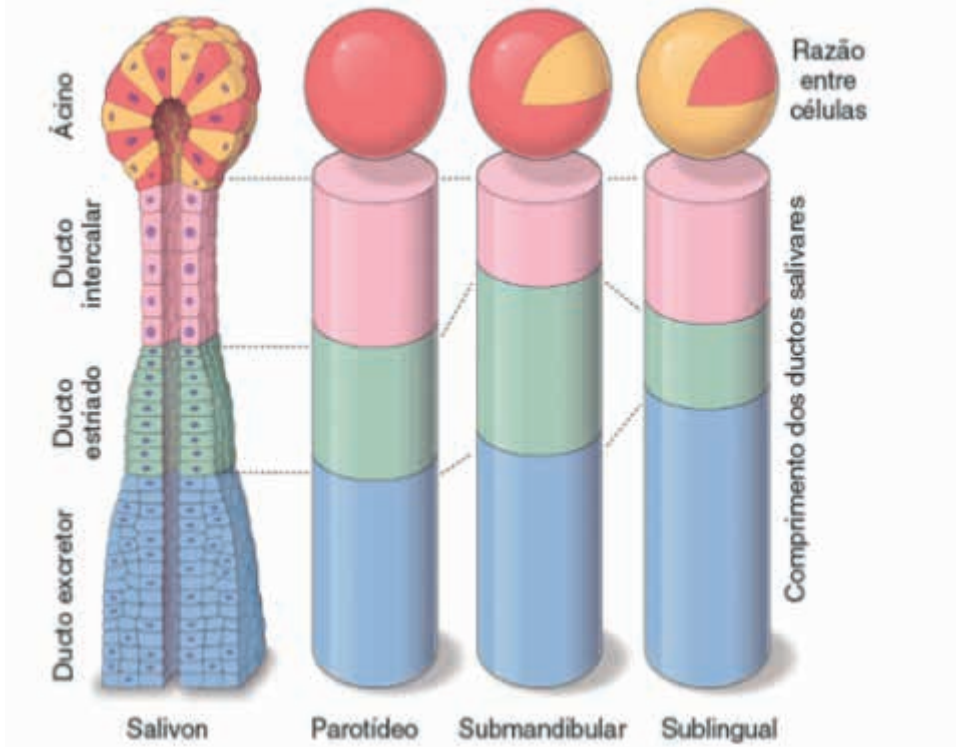
Figura 1: Glândulas salivares maiores

Fonte: ONCOGUIA. 2015

A unidade secretora das glândulas salivares é denominada **salivon** e é constituída por um ácino, ducto intercalar e ducto excretor. O ácino consiste em um saco de fundo cego composto por células secretoras, sendo elas serosas ou mucosas. De acordo com a prevalência dos tipos de células secretoras, os ácinos podem ser classificados de 3 formas:

Ácinos serosos - apenas células serosas;

Ácinos mucosos - apenas células mucosas;

Ácinos mistos - possuem tanto células serosas quanto mucosas.

Figura 2 - Diagrama comparando os componentes do salivon nas três glândulas salivares maiores.

Legenda: As quatro partes importantes do salivon - o ácino, o ducto intercalar, o ducto estriado e o ducto excretor - estão identificadas com cores. As três colunas à direita do salivon comparam o comprimento dos diferentes ductos nas três glândulas salivares. As células do ácino em vermelho representam células secretoras serosas, enquanto as células de coloração amarela representam células secretoras de muco. A razão entre células secretoras serosas e células secretoras de muco é mostrada nos ácinos das várias glândulas.

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Os **ductos salivares (Fig. 3)** são a continuação dos ácinos secretores, e possuem 3 classificações sequenciais:

ducto intercalar (Fig. 5) - que parte do ácino;

ducto estriado (Fig. 4) - continuação dos ductos intercalares, são denominados estriados devido a existência de invaginações da membrana plasmática basal das células colunares que formam o ducto;

ducto excretor - são os maiores ductos, desembocam na cavidade oral.

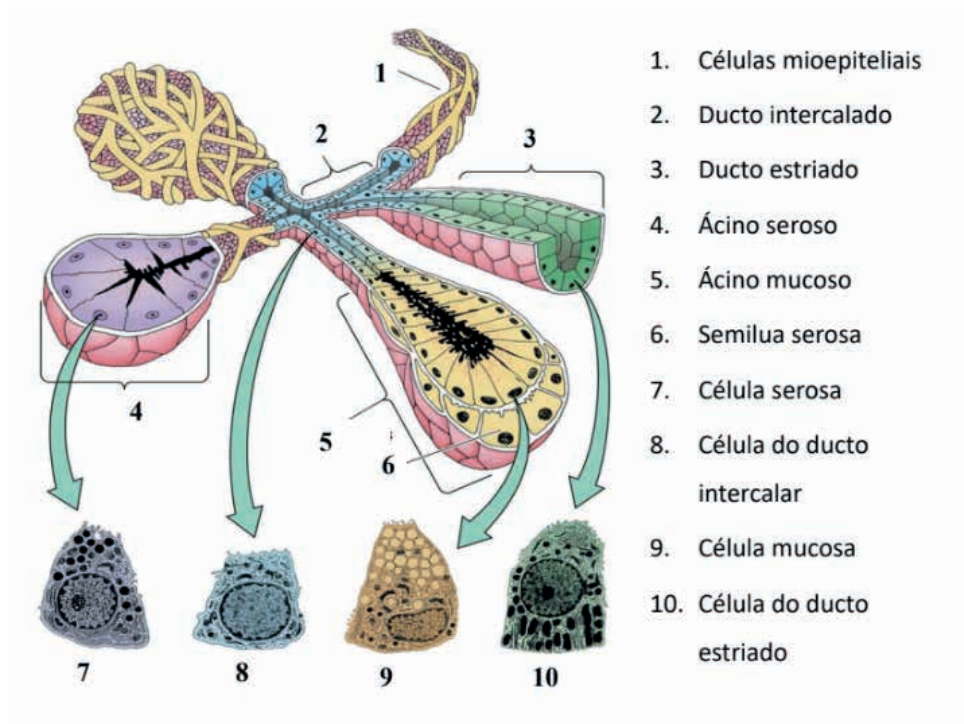
Figura 3 - Ácinos e Ductos salivares

Fonte: STUDOCU. Órgãos Associados ao Trato Gastrointestinal, 2023.

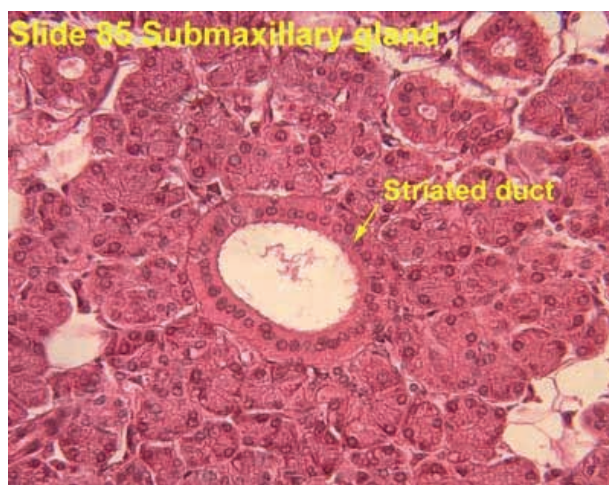
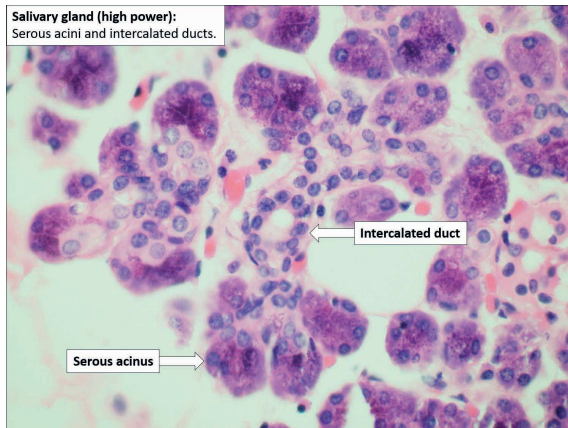
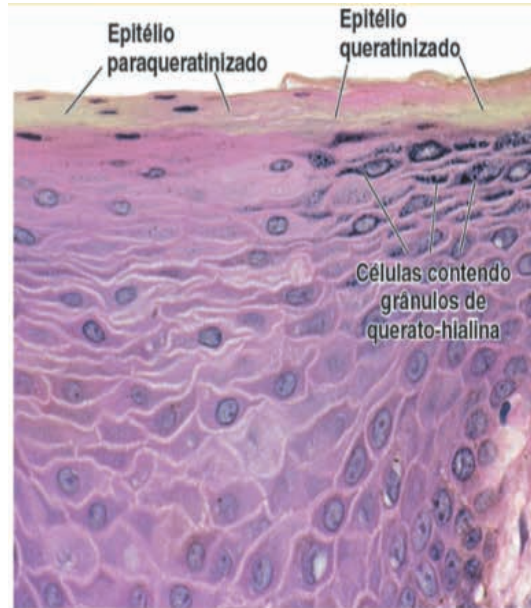
Figura 4 - Ducto Estriado

Fonte: SOUTHERN ILLINOIS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE. ERG - Gastrointestinal Tract Histology, 2023.

Figura 5 - Ducto Intercalar

Fonte: NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE. Normal Histology - Salivary Gland, 2023

HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL

A cavidade oral possui 3 tipos de revestimento: a mucosa mastigatória, mucosa de revestimento e a mucosa especializada.

Mucosa Mastigatória (Fig. 6) **-** é encontrada na gengiva e no palato duro, apresenta um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (Fig. 6). Esse epitélio se assemelha a pele porém não apresenta o estrato lúcido, a lâmina própria corresponde a uma camada espessa de tecido conjuntivo frouxo. Abaixo da lâmina própria há uma camada de tecido conjuntivo mais denso e reticular.

Figura 6: Epitélio estratificado pavimentoso do palato duro.

Legenda: Esta fotomicrografia mostra uma transição da mucosa oral de um epitélio estratificado pavimentoso (à direita) para um epitélio estratificado pavimentoso paraqueratinizado (à esquerda). As células superficiais planas do epitélio queratinizado são desprovidas de núcleos. A camada de células que contêm grânulos de querato-hialina está claramente visível nesse tipo de epitélio. As células superficiais planas do epitélio paraqueratinizado exibem as mesmas características das células queratinizadas, exceto que elas retêm seus núcleos, isto é, são paraqueratinizadas. Além disso, observe a escassez de grânulos de querato-hialina presentes nas células subjacentes às superficiais. 380x.

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Mucosa de revestimento - está presente nos lábios, nas bochechas, na superfície alveolar, no assoalho da boca, nas superfícies inferiores da língua e no palato mole. Essa mucosa é mais móvel que possibilita que se ajuste ao movimento dos músculos subjacentes. O epitélio da mucosa de revestimento (Fig. 7 e 8) não é queratinizado, apresentando queratinização apenas no vermelhão do lábio. Esse epitélio (Fig. 7 e 8) possui células que se assemelha com as da epiderme - queratinócitos, células de langerhans, melanócitos e células de Merkel - e está dividido em 3 camadas:

estrato basal **-** camada única de células que repousa sobre a lâmina basal

estrato espinhoso - camada composta por várias camadas de células

estrato superficial - camada mais superficial.

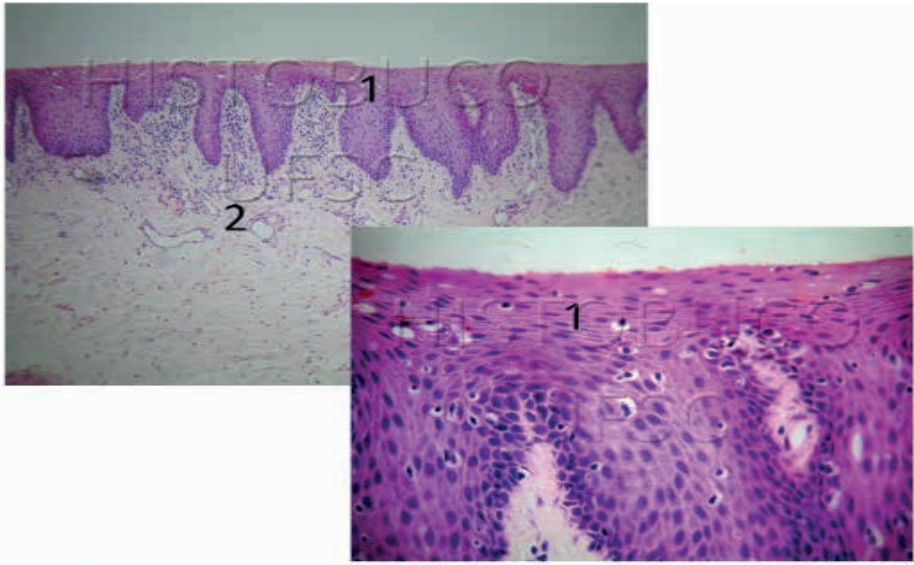
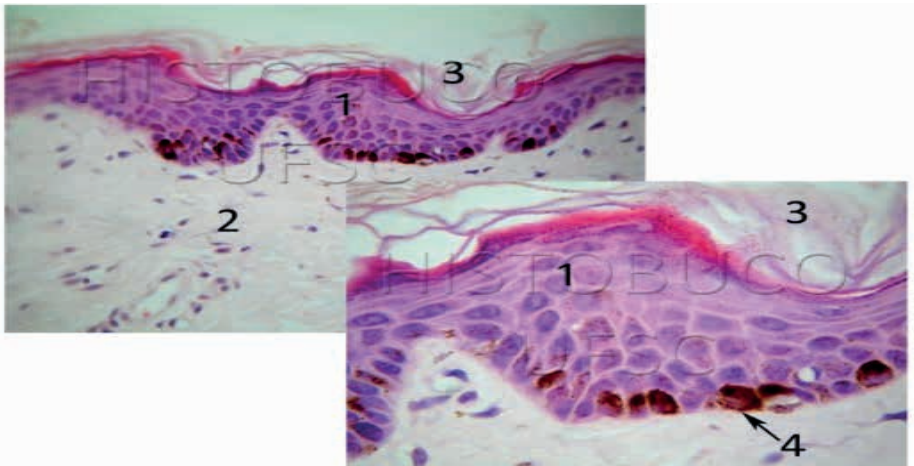
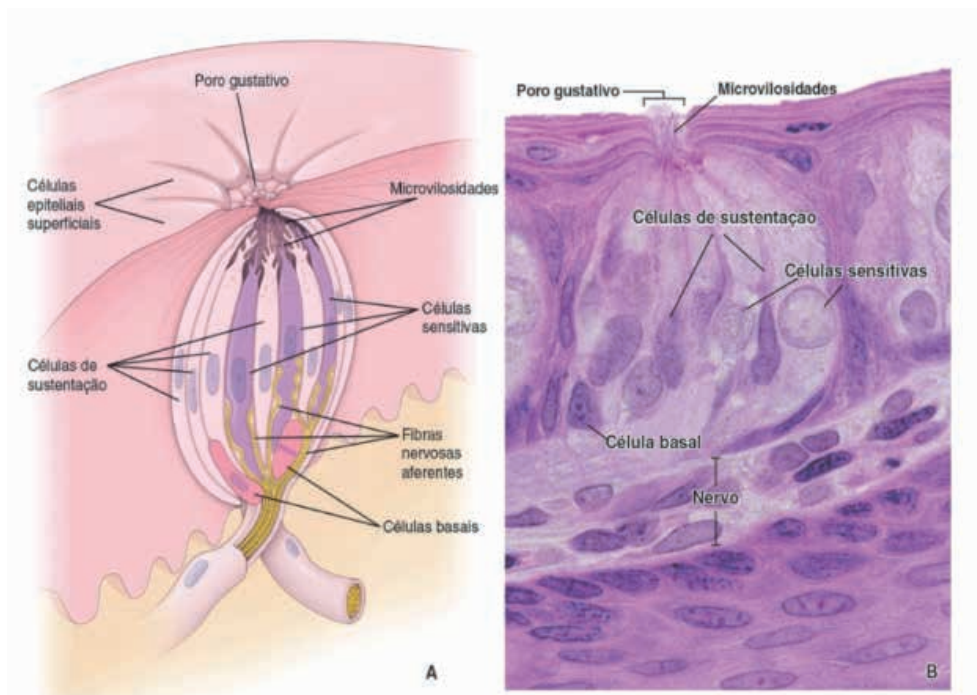
Figura 7: Mucosa de Revestimento

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Mucosa Oral, 2023.

Figura 8: Mucosa de Revestimento

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Mucosa Oral, 2023.

Mucosa especializada - é responsável pela recepção da sensação do paladar e limita-se à superfície dorsal da língua. Essa mucosa apresenta papilas e botões gustativos (Fig. 9) que são responsáveis pela produção da sensação química do paladar. Essa estrutura sensorial é composta por células neuroepiteliais (sensitivas), células de sustentação e células basais (células tronco).

Figura 9: Diagrama e fotomicrografia de um botão gustativo

Legenda: A. Este diagrama de um botão gustativo mostra células neuroepiteliais (sensitivas), células de sustentação e células basais. Uma das células basais é mostrada em processo de divisão. As fibras nervosas fazem sinapse com as células neuroepiteliais. (Com base em Warwick R, Williams PL, Eds. Gray's Anatomy, 35th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973). **B.** Esta fotomicrografia em grande aumento mostra a organização das células no botão gustativo. As células sensitivas e de sustentação estendem-se por toda a extensão do botão gustativo. A superfície apical dessas células contém microvilosidades. As células basais estão localizadas na base do botão gustativo; observe que este se abre na superfície por meio de um poro gustativo. 1.100X.

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Língua

A língua é um órgão muscular móvel que contribui para a fala, mediante articulação de palavras, para a percepção gustativa e para a mastigação e deglutição, esta por meio da compressão do alimento em direção à região oral da faringe. Este órgão pode ser dividido sob o ponto de vista **anatômico** ou **embriológico**, bem como apresenta **duas faces**.

Anatomicamente, as partes da língua são:

Raiz: parte posterior, fixa à mandíbula e ao osso hioide, possui uma face voltada para a orofaringe;

Corpo: entre a raiz e o ápice, delimita os dois terços anteriores, representa a maior parte de massa da língua;

Ápice: porção mais anterior da língua, localizada na extremidade anterior do corpo, conhecida como “ponta” da língua.

É também constituída por **duas faces**:

Dorso da língua: região superior e posterior do corpo, onde se encontra o sulco terminal da língua. A túnica mucosa dessa face é espessa, não possui papilas linguais, mas contém nódulos linfoides, que, em conjunto, formam a tonsila lingual;

Face inferior da língua: região inferior, voltada para o assoalho da boca. Sua túnica mucosa é fina e está unida ao assoalho pelo frênulo da língua.

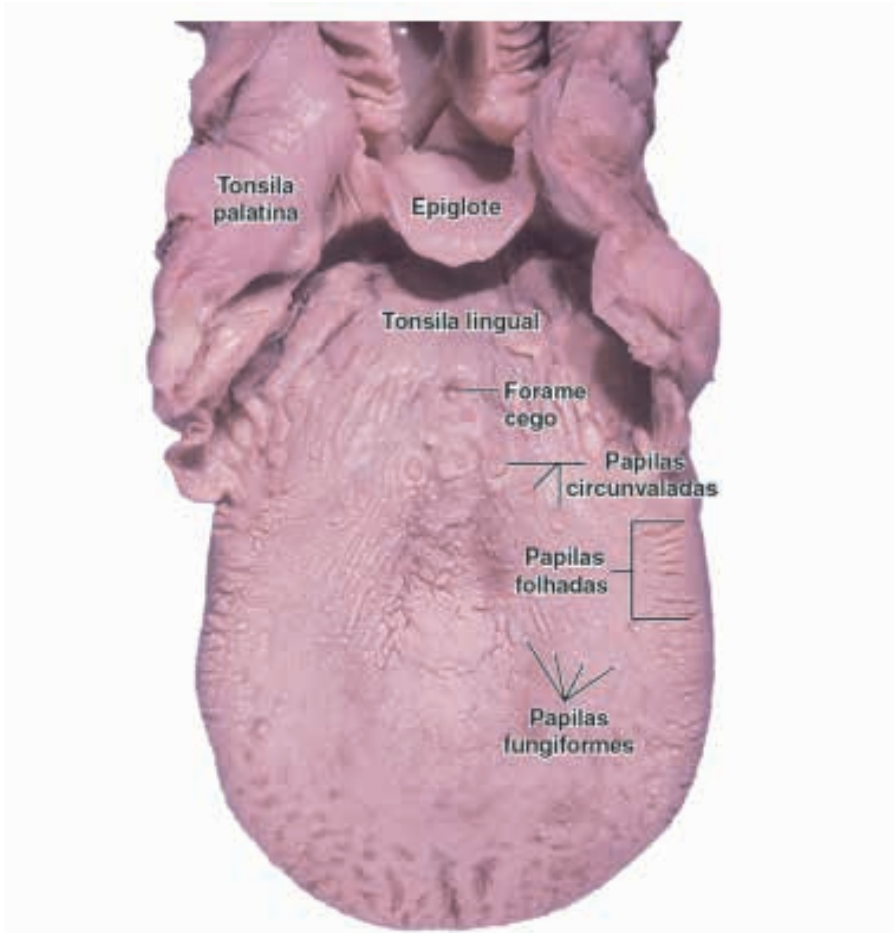
A superfície dorsal da língua (fig. 10) é recoberta por irregularidades e elevações da mucosa conhecidas como **papilas linguais.** Algumas dessas estruturas possuem associação com os botões gustativos (fig. 9), quando há essa associação a mucosa é chamada de especializada. Há 4 tipos de papilas:

Papilas fungiformes - projeções em formato de cogumelo, são visíveis a olho nu e tendem a se concentrar na ponta da língua. Há presença de botões gustativos (Fig. 9) associados a essas papilas;

Papilas folhadas - caracterizam-se por cristas baixas e paralelas com fendas de mucosa profundas, normalmente se concentram na lateral da língua. Há presença de botões gustativos (Fig 9) associados às paredes das cristas;

Papilas circunvaladas - são grandes projeções em formato de cúpula localizadas anteriormente ao sulco terminal da língua (Fig. 10). Normalmente, a língua humana apresenta 8 a 12 dessas papilas. Há presença de botões gustativos (Fig. 9);

Papilas filiformes - projeções em formato de cone, alongadas, cobertas de tecido epitelial pavimentoso altamente queratinizado e não possui botões gustativos. Esse tipo de papila é o menor e mais numeroso no humanos, desempenhando um papel mecânico para a deglutição e mastigação.

Figura 10 - Superfície Dorsal da Língua

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro

Embriologicamente, a divisão da língua é feita pelo sulco terminal, o qual divide o seu dorso em duas porções:

Pré-sulcal (dois terços): anterior, localizada na cavidade própria, também conhecida como parte oral da língua, compreende as regiões anatômicas do ápice e corpo;

Pós-sulcal (um terço): posterior, localizada na porção oral da faringe, também conhecida como parte faríngea da língua, compreende a região anatômica da base.

Ademais, a língua se relaciona com várias estruturas da cavidade oral, sendo limitada:

Anterior e lateralmente: pelos dentes;

Superiormente: pelo palato, de forma que sua porção anterior está associada ao palato duro e sua porção posterior ao mole;

Inferiormente: pela mucosa do assoalho da boca (onde a raiz da língua repousa) e pela parede posterior da orofaringe;

Posteriormente e lateralmente: pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo;

Posteriormente: pela epiglote.

Musculatura

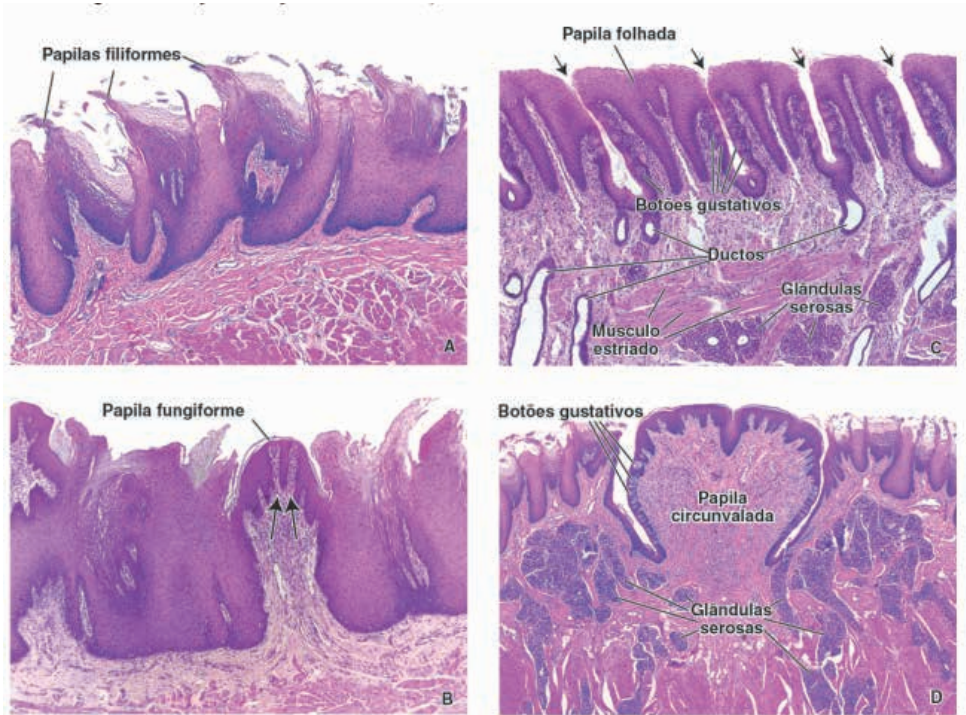
A língua é um órgão composto por músculos intrínsecos (localizados inteiramente na língua) e extrínsecos (com inserção fora da língua). A musculatura estriada da língua está disposta em três planos, essa disposição permite flexibilidade e precisão aos movimentos da língua. Além disso, os quatro músculos de cada categoria são anatomicamente separados pelo septo da língua, uma estrutura fibrosa mediana.

Inervação

Motora: todos os músculos da língua são inervados pelo nervo hipoglosso (NC XII), com exceção do músculo palatoglosso, o qual está anatomicamente relacionado à faringe, logo, é inervado pelo plexo faríngeo;

Sensibilidade geral (tato e temperatura): os dois terços anteriores são inervados pelo nervo lingual do ramo da divisão mandibular do nervo trigêmeo (NC V3) e o terço posterior da língua, bem como as papilas circunvaladas, são supridos pelo ramo lingual do nervo glossofaríngeo (NC IX);

Sensibilidade especial (paladar): os dois terços anteriores, exceto as papilas circunvaladas, são supridos pela corda do tímpano – ramo do nervo facial (NC VII). Já a inervação do terço posterior e das papilas circunvaladas ocorre equivalente ao descrito para a sensibilidade geral. Os botões gustativos nas extremidades da região faríngea da língua são especialmente supridos pelo nervo laríngeo interno, ramo do nervo vago (NC X). Nessa perspectiva, há quatro sensações fundamentais do paladar: salgado, doce, ácido e amargo.

Figura 11 - Papilas Linguais

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Vascularização

Irrigação: é feita por artérias derivadas da artéria lingual, a qual surge da artéria carótida externa. Assim, a raiz é irrigada pelas artérias dorsais da língua e o corpo pelas artérias profundas da língua, as quais se comunicam próximo ao ápice.

Drenagem: é realizada pelas veias dorsais da língua, que acompanham a artéria lingual. As veias profundas da língua se originam no ápice e se unem à veia sublingual. Assim, essas veias podem drenar diretamente para a veia jugular interna ou, indiretamente, se unirem para formar a veia lingual e depois drenarem para a VJI. A drenagem linfática acompanha, em grande parte, a drenagem venosa e, ao final, toda a linfa é drenada para os linfonodos cervicais profundos.

FARINGE

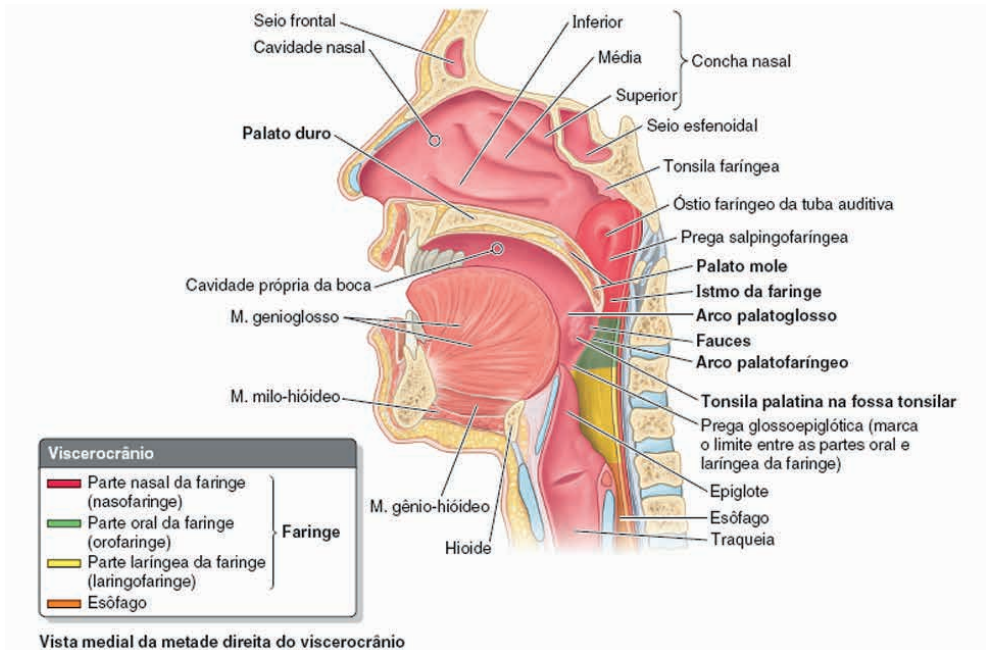
A faringe é uma parte do tubo digestivo e respiratório, que se estende desde as cavidades nasais e orais até a região do início da laringe e esôfago. Essa região é formada por musculaturas que ajudam na deglutição e na fala, ligando dois sistemas corporais, sendo essencial seu estudo para a área médica.

Anatomicamente, a faringe é dividida em três regiões (figura 12):

Nasofaringe: posterior à cavidade nasal

Orofaringe: posterior à cavidade oral

Laringofaringe: parte inferior que se liga ao tubo digestivo e ao sistema respiratório.

Figura 12: Divisão da faringe

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

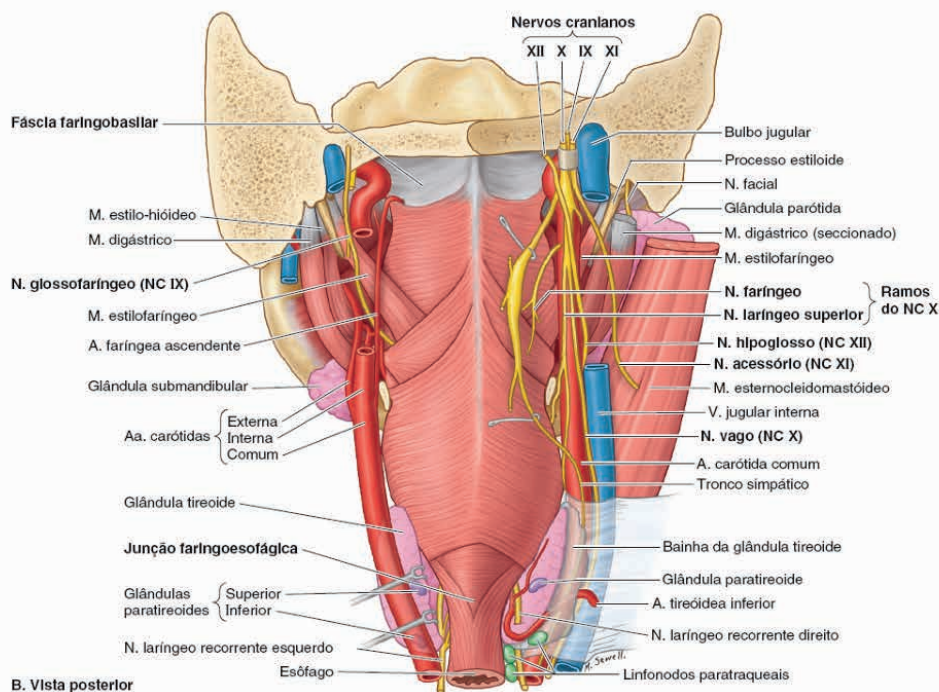
Como é possível observar na figura 12, na região da *nasofaringe* existem algumas estruturas importantes como o **óstio faríngeo da tuba auditiva**, que liga a faringe a orelha média, que se localiza posterior à membrana timpânica. Esse tubo é capaz de manter a pressão de ar interna e externa das cavidades sejam iguais, entretanto, essa ligação facilita a proliferação de infecções da garganta para o ouvido, podendo gerar otites no ouvido médio.

Além disso, nessa região está a primeira tonsila da faringe, a **tonsila faríngea (adenoide).** As tonsilas são estruturas do tecido linfático, que levam as células brancas a pontos estratégicos para combater agentes infecciosos presentes no ar e nos alimentos. Quando essas tonsilas são hiper estimuladas por algum processo inflamatório, elas sofrem aumento de tamanho, podendo interferir na respiração e deglutição, e, a depender do caso, devem ser retiradas cirurgicamente. A segunda tonsila está localizada na *orofaringe,* logo após o palato, sendo chamada de **tonsila palatina (amígdalas)**. As demais estão localizadas na base da língua, as **tonsilas linguais**, e são menores que as demais.

Por fim, na região da *laringofaringe,* está o encontro entre o tubo digestivo e o sistema respiratório. Na laringe, encontra-se a epiglote, uma estrutura capaz de se fechar durante a deglutição, impedindo a passagem do alimento para as vias respiratórias.

Musculatura

A faringe é composta por 6 músculos principais: os músculos constritores superior, médio e inferior, o músculo palatofaríngeo, salpingofaríngeo e o estilofaríngeo. Todos eles agem no momento da deglutição, empurrando o bolo alimentar.

Figura 13: Neurovasculatura da região faríngea

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Vascularização

Analisando a figura 13, percebe-se que essa região é vascularizada por ramos da artéria carótida externa, as artérias facial, maxilar e lingual. Essas artérias se ramificam ao longo de toda a faringe, suprindo essa região. Depois disso, o sangue é drenado para veia palatina, chegando no plexo faríngeo e, por fim, na veia jugular interna.

Inervação

A inervação é feita principalmente pelo plexo faríngeo, que é composto pelos nervos vago, glossofaríngeo e pelo nervo maxilar (Figura 13). O nervo vago é responsável pela inervação motora, o glossofaríngeo pela sensitiva e o maxilar inerva a região da nasofaringe.

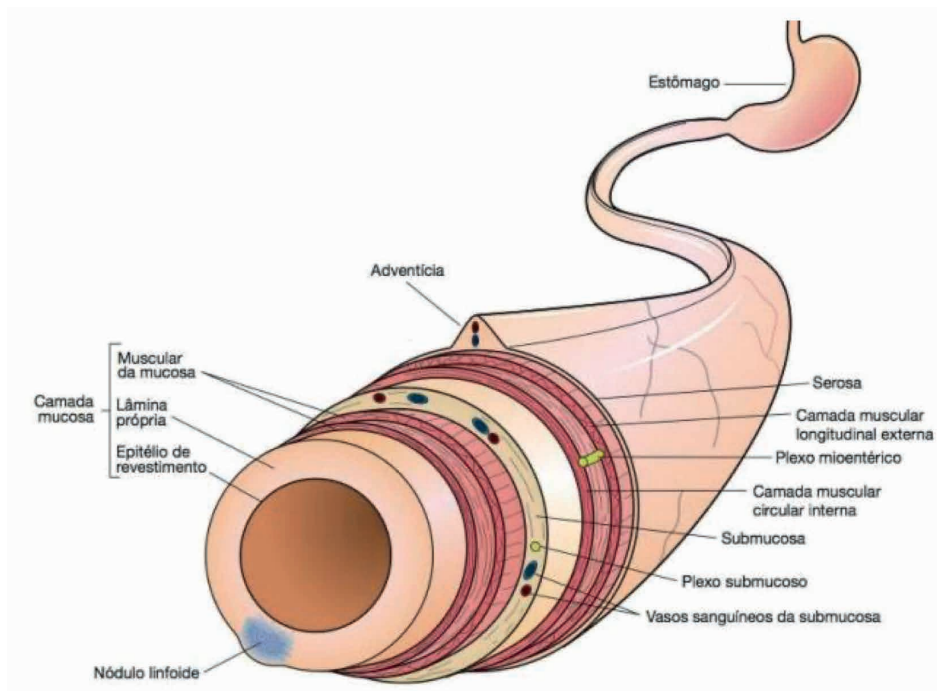
TUBO DIGESTIVO

A respeito das características histológicas do tubo digestório, é importante caracterizar suas quatro camadas constitutivas: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa (Fig. 14). Sobre a mucosa, esta consiste em um epitélio de revestimento aliada ao tecido conjuntivo abaixo do epitélio, composta pela lâmina própria e músculo liso. O epitélio da mucosa sofre alterações de acordo com a progressão do canal digestivo. Sobre suas funções, destacam-se a proteção, absorção e secreção. Glândulas mucosas, vasos sanguíneos e vasos linfáticos apresentam presença variável na lâmina própria, além de tecidos linfáticos (GALT). A camada muscular da mucosa é formada por células de músculo liso, dispostas em camada circular(interna) e longitudinal (externa). As contrações dessa musculatura produz movimentos que propiciam a absorção e secreção da mucosa.

A submucosa é formada por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos, que formam ramos direcionados à mucosa, à muscular externa e à serosa. Também contém vasos linfáticos e um plexo nervoso: o plexo submucoso ou de Meissner. Este plexo constitui o sistema nervoso entérico e é formado por uma cadeia de neurônios interconectados que controlam, sobretudo, funções gastrointestinais.

A camada muscular externa é formada por duas camadas de músculo liso (em maior parte do trato digestivo): a camada circular interna e a longitudinal externa. Entre ambas as camadas, existe uma camada fina de tecido conjuntivo, onde se localizam os vasos linfáticos, sanguíneos e plexo mioentérico. A contração da circular interna comprime e propicia a mistura de conteúdo, e a contração longitudinal “ empurra” o conteúdo pelo estreitamento do tubo.

Por fim, a serosa é formada por mesotélio aliada a tecido conjuntivo subjacente, podendo ter a presença de tecido adiposo associado. Uma adventícia pode ser conceituada como um tecido conjuntivo encontrado onde a parede do tubo está diretamente presa ou fixada a estruturas adjacentes. Grandes vasos, tanto sanguíneos quanto linfáticos, além de fibras nervosas, seguem através da serosa.

Figura 14: Divisão histológica das camadas do tubo digestivo

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório, 2023.

ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular que liga a faringe ao estômago, descendo pelo diafragma. As contrações de sua mucosa "empurram" o alimento em sentido caudal. No geral, o esôfago possui as mesmas camadas que o restante do tubo digestivo. A sua **mucosa** é constituída de epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. A lâmina própria abaixo da mucosa possui vasos e nódulos linfáticos nas proximidades dos ductos das glândulas mucosas. Sua **submucosa** é formada por tecido conjuntivo denso irregular, e possui rica vascularização, além de vasos linfáticos, fibras nervosas e o plexo mucoso.

Tem-se também as **glândulas esofágicas**, situadas na submucosa, caracterizadas por serem compostas, pequenas, tubuloalveolares, com ducto excretor composto por epitélio estratificado pavimentoso. A mucosa e a submucosa formam pregas que dão um aspecto irregular ao lúmen. Tais pregas " desaparecem" temporariamente conforme o bolo alimentar trafega pelo esôfago, sendo restauradas após a passagem graças às fibras elásticas da submucosa.

A camada **muscular externa** é composta pela camada circular interna e longitudinal externa. O primeiro terço do esôfago é formado por feixes de músculo estriado, uma continuação do músculo da faringe. Os feixes de músculo estriado e liso se misturam e se entremeiam na muscular externa, no terço médio do esôfago (Fig. 14). O plexo mioentérico pode ser encontrado entre as camadas musculares.

Sua camada mais externa é composta pela **adventícia**, a qual realiza a fixação do órgão às estruturas adjacentes. Ao adentrar na cavidade abdominal, o tubo esofágico passa a ser revestido pelo peritônio visceral, a **serosa** (Fig. 15)

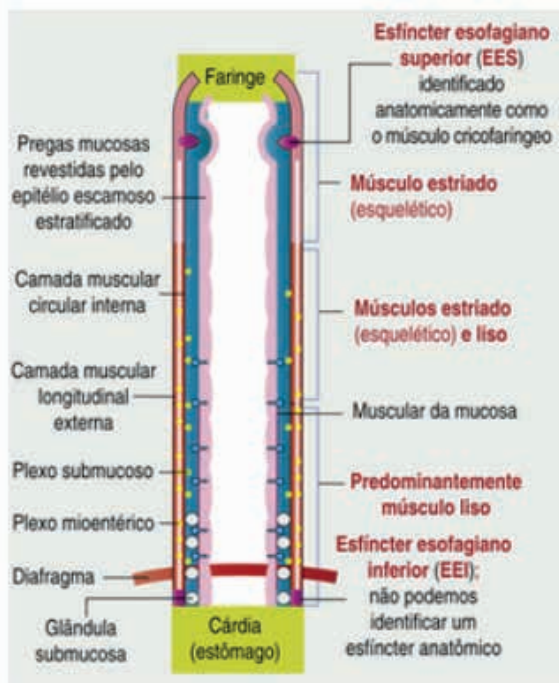
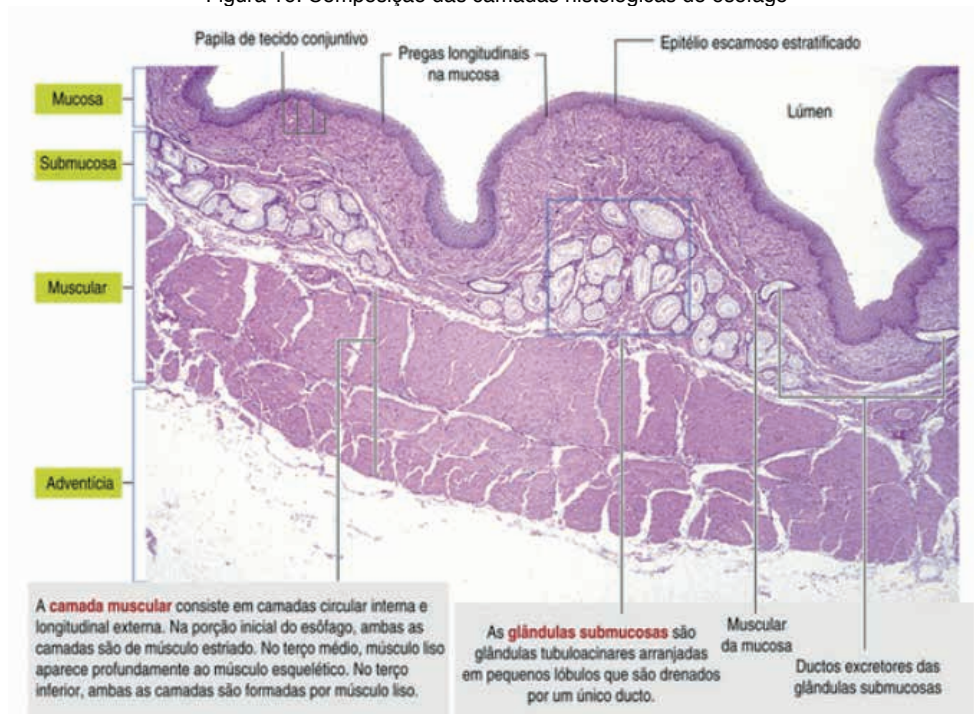
Figura 15: Composição muscular do esôfago

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Figura 16: Composição das camadas histológicas do esôfago

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Morfologia do esôfago

É um órgão que se estende desde a cartilagem cricóide da traquéia até alcançar o estômago. Adentra o mediastino entre a traqueia e a coluna vertebral, apresentando um leve desvio para a esquerda antes e após o arco aórtico. Em sua porção final, perfura o diafragma através do hiato esofágico.

Devido a sua extensão, o esôfago é subdividido em 3 regiões: cervical, torácica e abdominal. A porção cervical possui íntimo contato com a traquéia. A porção torácica: é a porção mais importante, passa posteriormente ao brônquio principal esquerdo. A porção abdominal refere-se à porção do órgão que repousa sobre o diafragma e pressiona o fígado, de maneira a formar nele a impressão esofágica.

É constituído por músculo estriado esquelético, o qual é voluntário, em seu terço superior, e músculo liso, o qual é involuntário, em seu terço inferior e uma mistura de músculo estriado e liso no terço intermédio.

Apresenta três constrições, as quais constituem estreitamentos do órgão:

1. Constrição cervical: localiza-se na altura do esfíncter superior do esôfago e é originada pela parte cricofaríngea do Músculo Constritor Inferior da Faringe

2. Constrição broncoaórtica: ocorre devido ao fato que o esôfago é comprimido tanto pelo arco da aorta, quanto pelo brônquio esquerdo.
3. Constrição diafragmática: situa-se no esfíncter esofágico inferior, o qual impede o refluxo gástrico, ou seja, no local do hiato esofágico do diafragma, que corresponde à entrada do esôfago no abdômen.

Vascularização do esôfago

A vascularização arterial da porção abdominal do esôfago é realizada pela artéria gástrica esquerda e pela artéria frênica inferior esquerda.

Em relação à drenagem venosa, as veias submucosas na porção abdominal do esôfago direcionam-se para o sistema venoso porta por meio da veia gástrica esquerda, e também para o sistema venoso sistêmico, através das veias esofágicas que se conectam à veia ázigo.

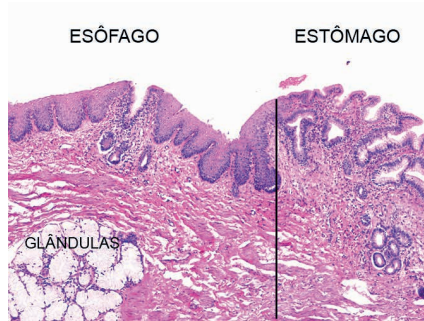
Inervação do esôfago

A inervação do esôfago ocorre através do plexo esofágico, composto pelos troncos vagais e pelos troncos simpáticos torácicos, mediante os nervos esplâncnicos (abdominopélvicos) maiores e dos plexos periarteriais que circundam as artérias gástrica esquerda e frênica inferior.

ESTÔMAGO

O estômago consiste em uma expansão do TGI localizada entre o esôfago e o intestino, sua principal função é a digestão química, apesar de também realizar a digestão mecânica. Nesse órgão, o bolo alimentar é convertido em quimo e é direcionado para o duodeno. Sua característica expansiva permite a atuação como reservatório alimentar, podendo conter de 2 a 3 litros de alimento.

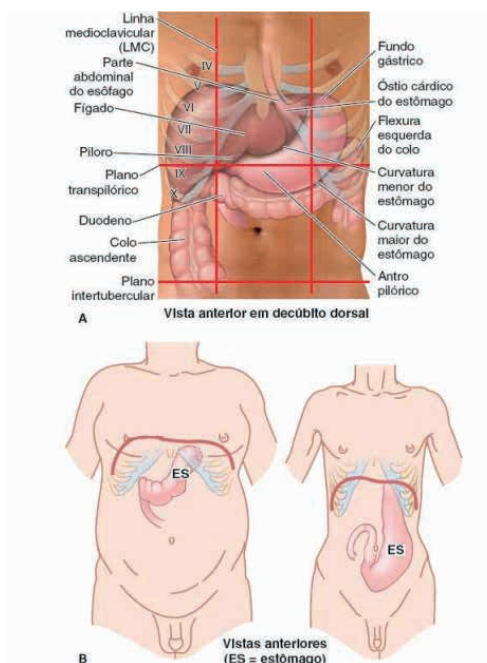
A transição da mucosa esofágica para a estomacal caracteriza-se pela substituição do epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado pelo epitélio colunar simples do estômago. (Fig 17)

Figura 17: Transição esôfago-estômago

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório, 2023.

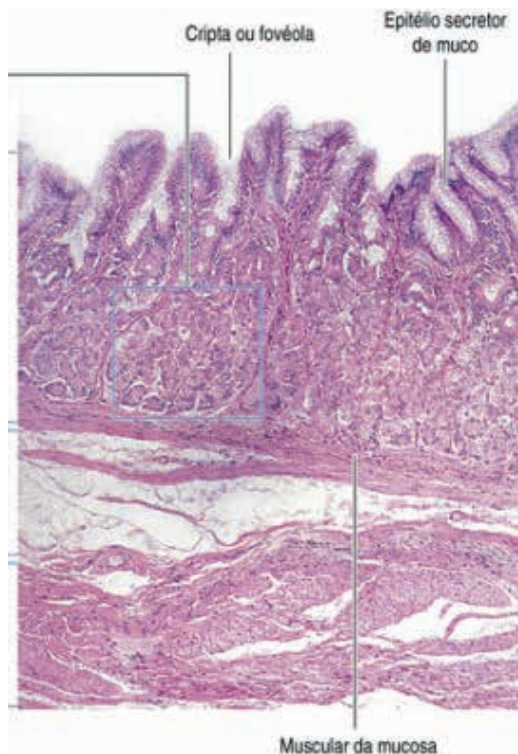
Posicionamento

A posição do estômago pode variar de acordo com o posicionamento do paciente (posição ortostática ou decúbito), movimentos da respiração e volume alimentar armazenado. Além disso, esse posicionamento torna-se ainda mais variável quando consideramos o biotipo dos indivíduos, de modo que pessoas astênicas podem ter esse órgão se estendendo até a pelve.

Todavia, podemos denotar um posicionamento geral em decúbito dorsal: epigástrio, região umbilical, hipocôndrio e flanco esquerdos (Fig 18).

Figura 18 - Posicionamento do estômago

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Na mucosa estomacal, numerosas aberturas podem ser observadas, são elas as criptas gástricas ou fovéolas gástricas (Fig 19), nas quais abrem-se as glândulas gástricas. O epitélio de revestimento da do estômago constitui-se de epitélio colunar simples. As células colunares são denominadas células mucosas da superfície, de modo que possuem uma copa apical de grânulos de mucinogênio.

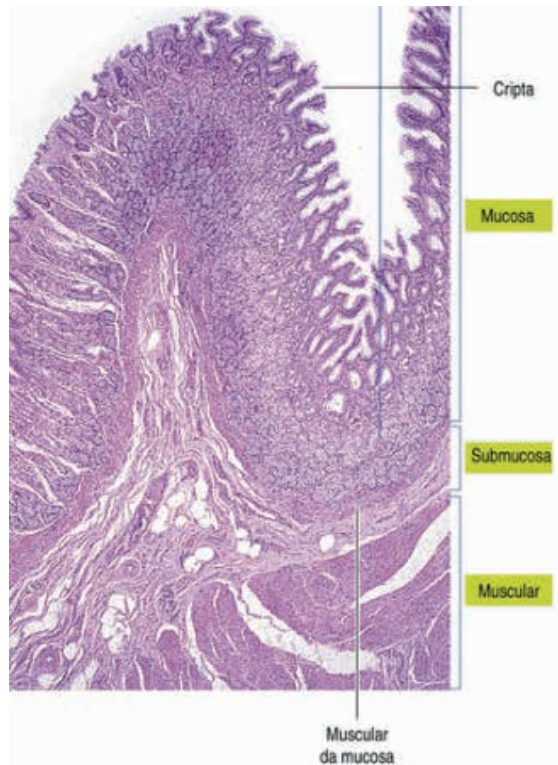
Figura 19: Camadas histológicas do estômago, com evidência nas criptas gástricas.

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

A secreção realizada pelas células mucosas é caracterizada por ser um muco vísivel, devido ao seu aspecto turvo. Esse muco forma uma espécie de cobertura gelatinosa que adere à superfície epitelial, a fim de protegê-la dos componentes mais agressivos do quimo. Somado a isso, a concentração de bicarbonato e potássio encontrada nessa região protege o epitélio da ação do suco gástrico.

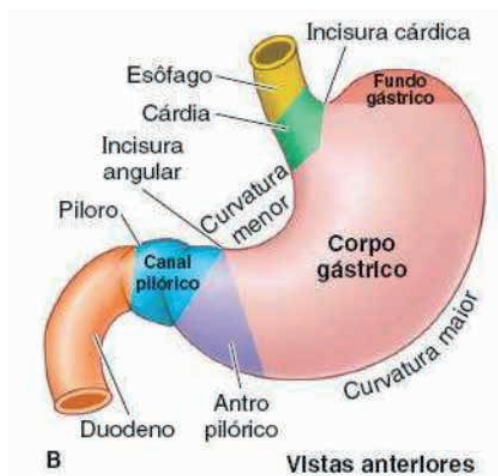
Em relação às demais camadas histológicas do estômago, a lâmina própria é relativamente escassa e restrita a espaços que circundam as criptas gástricas e glândulas. É constituída por fibroblastos, músculo liso, células do sistema imune e, ocasionalmente, nódulos linfáticos.A camada muscular da mucosa possui as camadas circular interna e longitudinal externas, relativamente finas.

A submucosa é formada por tecido conjuntivo denso, podendo conter quantidades variáveis de tecido adiposo e vasos sanguíneos, bem como o plexo mucoso. A muscular externa gástrica possui a camada longitudinal externa, a circular média e a obliqua interna. A longitudinal não está presente na maior parte da superfície anterior e posterior do estômago. Entre as camadas musculares, têm-se o plexo mioentérico. (Fig 14)

Por fim, tem-se a serosa, uma fina camada de tecido conjuntivo recoberta por um epitélio pavimentoso simples ou mesotélio, formando o peritônio visceral.

Figura 20: Evidência de demais camadas histológicas do estômago

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Partes anatômicas e outras estruturas do estômago

Figura 21: Divisão anatômica do estômago

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Cárdia: Parte circundante ao *óstio cárdico* (entrada do estômago). Sua posição em decúbito dorsal costuma ser posterior à 6° cartilagem costal esquerda. As glândulas cárdicas, são tubulares e compostas sobretudo por células secretoras de muco e células enteroendócrinas. São colunares simples e enoveladas em sua terminação mais baixa. As células secretoras de muco têm um núcleo achatado e um citoplasma apical preenchido por mucina.

Figura 22: Resumo das glândulas cárdicas

Glândulas cárdicas

As glândulas cárdicas são **colunares simples e enoveladas na sua terminação mais baixa**.

A natureza enovelada das glândulas cárdicas resulta em seções transversais e oblíquas.

As glândulas cárdicas são revestidas por **células secretoras de muco**, tendo uma estrutura semelhante às glândulas esofagianas cárdicas encontradas na mucosa do esôfago.

A transição abrupta do epitélio escamoso estratificado para o epitélio colunar simples secretor de muco da zona cárdica do estômago é chamado de **zona de transformação epitelial**.

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Fundo: Parte mais superior do estômago limitada pelo plano horizontal do *óstio cárdico*. Apresenta-se dilatado em presença de gás, líquido e alimentos. As glândulas fúndicas, que ficam no fundo do estômago (Fig. 23), são simples, ramificadas e tubulares, se estendendo a partir da base das criptas até a muscular da mucosa. As células que compõem as glândulas gástricas produzem suco gástrico, que possui diversos componentes, além de água e eletrólitos:

-HCL: produzido pelas células parietais, permite a conversão de pepsinogênio em pepsina, além de possuir efeito bactericida e bacteriostático.

-Pepsina: produzida através do pepsinogênio produzido pelas células principais

-Muco: substância que protege o epitélio contra ação do HCL, secretado por células produtoras de muco. O muco e o bicarbonato agem na mucosa de modo que mantêm um PH neutro e constituem uma barreira protetiva fisiológica. (Fig. 25)

- Fator intrínseco: glicoproteína secretada pelas células parietais que se liga à vitamina B12.

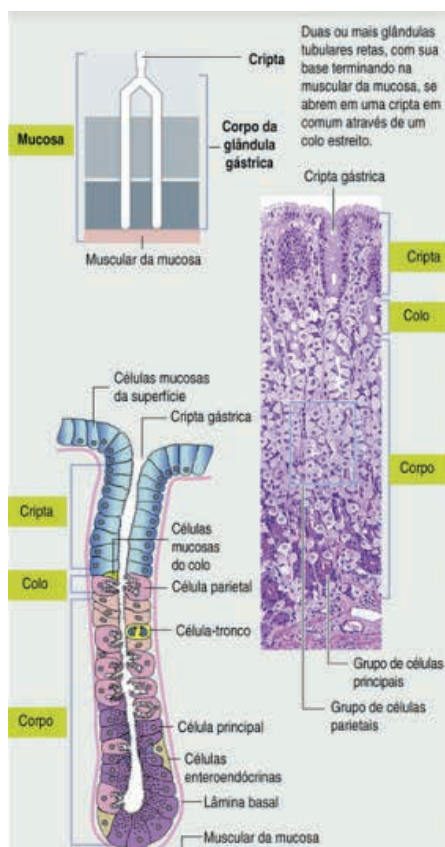
Figura 23: Região fúndica

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Figura 24: Corte histológico de corpo e fundo do estômago

Fonte: http://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-digestorio/

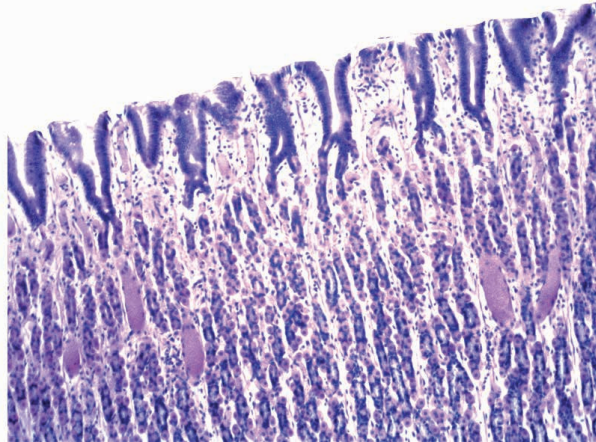
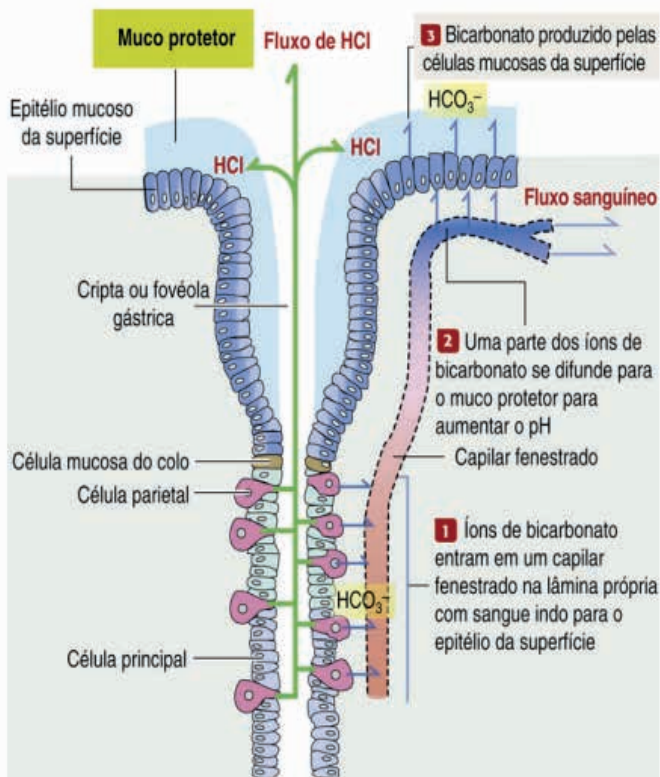



Figura 25: Muco protetor na mucosa gástrica

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

As glândulas fúndicas possuem quatro tipos celulares principais (Fig. 26):

- Células mucosas do colo: secretam muco solúvel, contudo, possuem menos mucinogênio que as células mucosas superficiais, além de possuírem núcleo esférico.

- Células principais: basofílicas em sua parte basal quando coradas em HE, com aspecto eosinofílico no citoplasma apical. Secretam pepsinogênio.

- Células parietais (oxínticas): secretam HCL e fator intrínseco. Localizam-se no colo das glândulas fúndicas. Apresentam-se como células grandes e por vezes, binucleadas. Possuem receptores para gastrina, histamina (H2) e acetilcolina (M3). (Fig. 25)

- Células enteroendócrinas: ficam na base da glândula, possuem citoplasma claro e são pequenas em tamanho. Produzem gastrina e outros hormônios, que são secretados no tecido conjuntivo, onde penetram a circulação e agem nas células epiteliais gástricas.

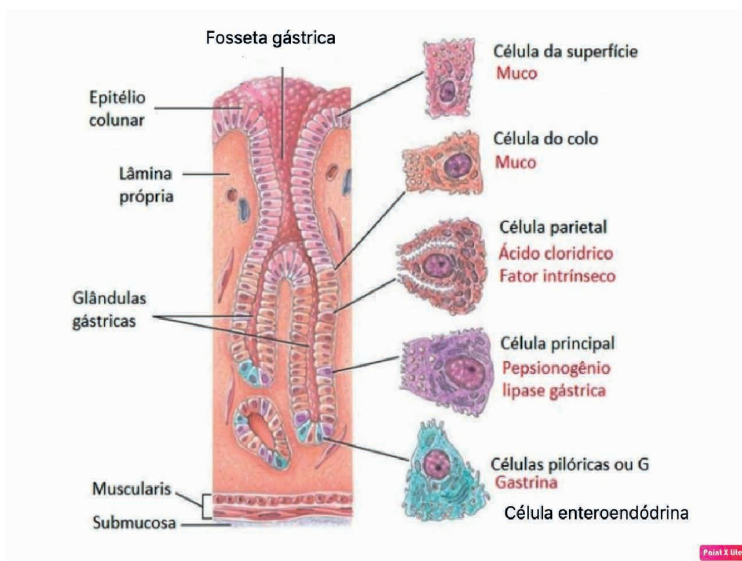
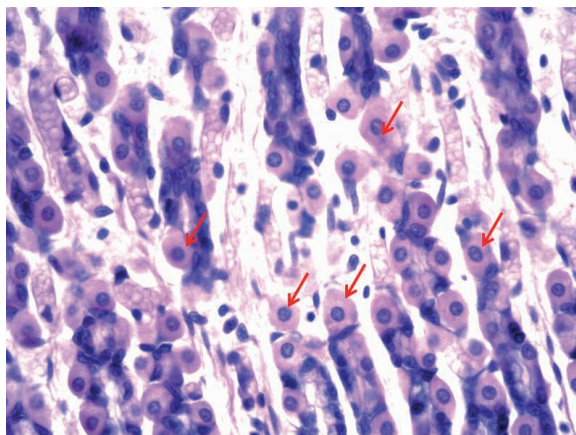
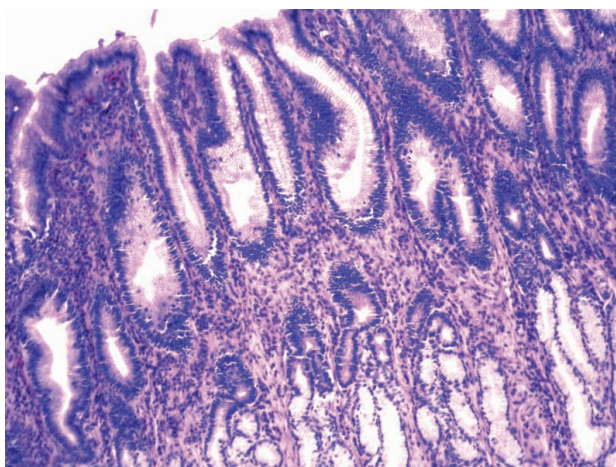
Figura 26: Células que constituem as glândulas gástricas

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório, 2023.

Figura 27: Evidência de células parietais em corte histológico de fundo do estômago

Fonte: HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Digestório, 2023

Corpo: Parte principal que está entre o fundo e o antro

Parte pilórica: Consiste em uma região afunilada, cuja parte mais larga é o *antro pilórico* e a a mais estreita o *canal pilórico*. Ao final temos o *piloro*, que é um esfíncter anatômico do estômago. Nessa região por completo é onde ocorre a **peristalse gástrica**, isto é, contrações em intervalos irregulares que direcionam gradualmente o quimo ao duodeno. As glândulas pilóricas são tubulares espiraladas e ramificadas. Suas células secretoras têm aparência semelhante às células mucosas da superfície. Essas glândulas secretam muco, além de grandes quantidades de lisozimas (ação bactericida).

Figura 28: Corte histológico da região pilórica do estômago

Fonte: HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Digestório, 2023

Pregas gástricas: Estrias longitudinais no interior do estômago que aparecem quando ele não está distendido, sendo mais acentuadas ao longo da curvatura maior em direção à região pilórica.

Canal gástrico: Abrange a curvatura menor estendendo-se até o canal pilórico. Configura um caminho percorrido pelos líquidos diretamente ao antro.

As principais relações do estômago

Medialmente: Fígado, bolsa omental, omento menor.

Inferiormente (curvatura maior): Colo transverso.

Superiormente: Diafragma.

Posterolateralmente: Baço, rim esquerdo.

Posteriormente: Cauda do pâncreas.

→ O peritônio recobre o estômago

Vascularização do estômago

Figura 29: Vascularização do estômago

Figura 5.40 Artérias do estômago, duodeno e baço. A irrigação arterial da parte abdominal do esôfago, estômago, parte alta do duodeno (partes superior e descendente alta) e baço provém do tronco celíaco. Os ramos diretos do tronco celíaco estão impressos em negrito.

Figura 5.41 Veias do estômago, duodeno e baço. A drenagem venosa da parte abdominal do esôfago, estômago, parte superior do duodeno (partes superior e descendente alta), pâncreas e baço se faz para a veia porta, direta ou indiretamente através da veia esplênica ou mesentérica superior (VMS). As veias gástricas acompanham a posição e o trajeto das artérias.

Fonte:MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A irrigação desse órgão tem como origem o *tronco celíaco.* Ao longo da curvatura maior percorrem as ***artérias gastromentais direita*** e ***esquerda*** (Fig 29). Da menor, as ***artérias gástricas direita*** e ***esquerda***. Já o fundo e parte superior do corpo são irrigados por ramos da **artéria esplênica** (***aa. gástricas curtas + a. gástrica superior***).

Para a drenagem venosa da curvatura menor teremos as ***veias gástricas esquerda*** e ***direita***. Na curvatura maior, ***veias gastromentais direita*** (drenagem para a *v. mesentérica superior)* e ***esquerda*** (ramo da *v. esplênica).* Outro ramo da *v. esplênica* são as ***vv. gástricas curtas*** (Fig 29).

Macete para irrigação das curvaturas ☺

Qual palavra é **maior**, gastromental ou gástrica? Curvatura maior = Gastromentais

Inervação do estômago

Parassimpática: Provém dos troncos vagais anterior (*ramo do N. vago esquerdo)* e posterior (ramo do *N. vago direito)*

Simpática: Provém de T6 a T9, seguindo para o ***plexo celíaco*** por meio do *N. esplâncnico maior*

→ O estômago está acima da linha da dor, certo? Então a dor segue retrógrada via simpático! Dor em região epigástrica

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o principal local de absorção de nutrientes do nosso corpo. Seu início é logo após o piloro, seguindo até a junção ileocecal. Esse órgão possui como componentes, 3 segmentos: Duodeno, jejuno e íleo.

Na superfície do intestino delgado, há a presença de determinadas especializações teciduais e celulares, que tem por objetivo aumentar a área absortiva e, consequentemente, a eficiência desse processo. São elas:

1. Pregas circulares: Também chamadas de válvulas de Kerckring, são projeções permanentes das camadas mucosa e submucosa. Essas pregas iniciam-se após cerca de 5 cm após a saída do piloro, tornam-se mais evidentes no jejuno e diminuem seu número e tamanho de forma contínua até a metade do íleo, quando raramente estão presentes.
2. Vilosidades: Também conhecidos como vilos intestinais, são projeções da mucosa, presentes em toda a superfície do intestino delgado. Ademais, ao estenderem-se ao longo da mucosa, elas atingem a camada muscular da mucosa, gerando criptas.
3. Microvilosidades: Estruturas presentes nos enterócitos, são fundamentais para ampliar a superfície luminal.
4. Glândulas intestinais: Também conhecidas por criptas de Lieberkühn, são estruturas tubulares simples, formadas por invaginações da mucosa entre vilos adjacentes e estendem-se da muscular da mucosa pela lâmina própria, atingindo a superfície luminal do intestino. A lâmina própria circunda as glândulas intestinais, além de conter inúmeras células do sistema imune e nódulos de tecido linfático (GALT). Esses agregados nodulares são chamados de placas de Peyer.

A parede desse órgão é composta por 4 camadas:

1. Mucosa: Formada por um epitélio cilíndrico simples, lâmina própria e uma camada muscular da mucosa. Esse epitélio contém diversas células: Enterócitos, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth, células M e células-tronco intestinais (ISC).
2. Submucosa: Formada tipicamente por tecido conjuntivo frouxo. Nela estão presentes células como fibroblastos, macrófagos, plasmócitos e linfócitos.
3. Muscular: Formada por duas camadas de fibras musculares lisas, uma circular interna (que realiza o alargamento e estreitamento do tubo intestinal) e outra longitudinal externa (que realiza o encurtamento e alongamento do tubo), diretamente relacionadas ao peristaltismo intestinal.
4. Serosa: Constituída pelo peritônio visceral, é formada por um tecido conjuntivo frouxo e um epitélio simples pavimentoso (mesotélio).

Ademais, é importante destacar que as duas primeiras camadas apresentam certas diferenças ao longo das porções do intestino.

Com relação às células presentes na mucosa, os enterócitos são células absortivas intestinais. São células colunares altas, as quais apresentam microvilosidades, formando uma borda em escova protuberante, chamada de planura estriada. Também secretam enzimas glicoproteicas, água e eletrólitos (principalmente nas células dentro das glândulas intestinais).

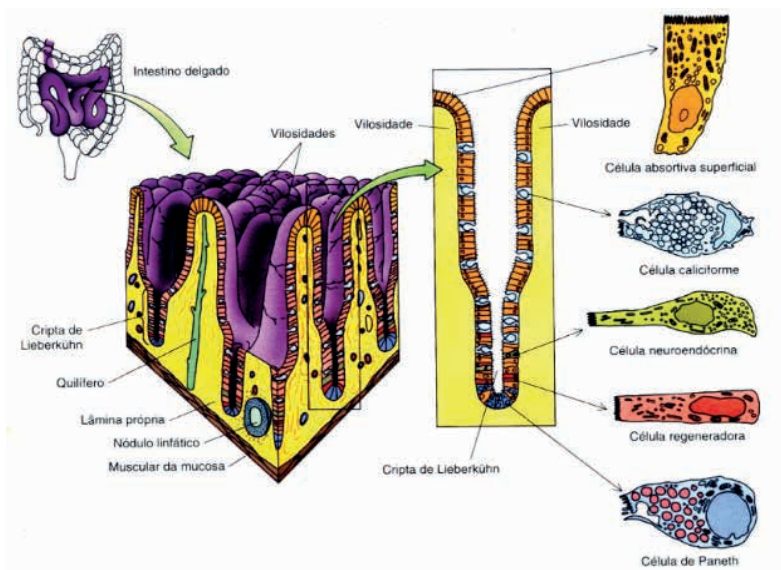
As células caliciformes são glândulas unicelulares, compostas por células cilíndricas, que apresentam-se entremeadas às outras células do epitélio e secretam mucina, estando associadas à produção de muco, responsável pela proteção do epitélio contra ações mecânicas e bactérias.

As células enteroendócrinas, que podem ser fechadas ou abertas, produzem e secretam hormônios peptídicos, como colecistocinina, secretina, motilina e polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), além de também produzirem histamina e somatostatina, hormônios parácrinos.

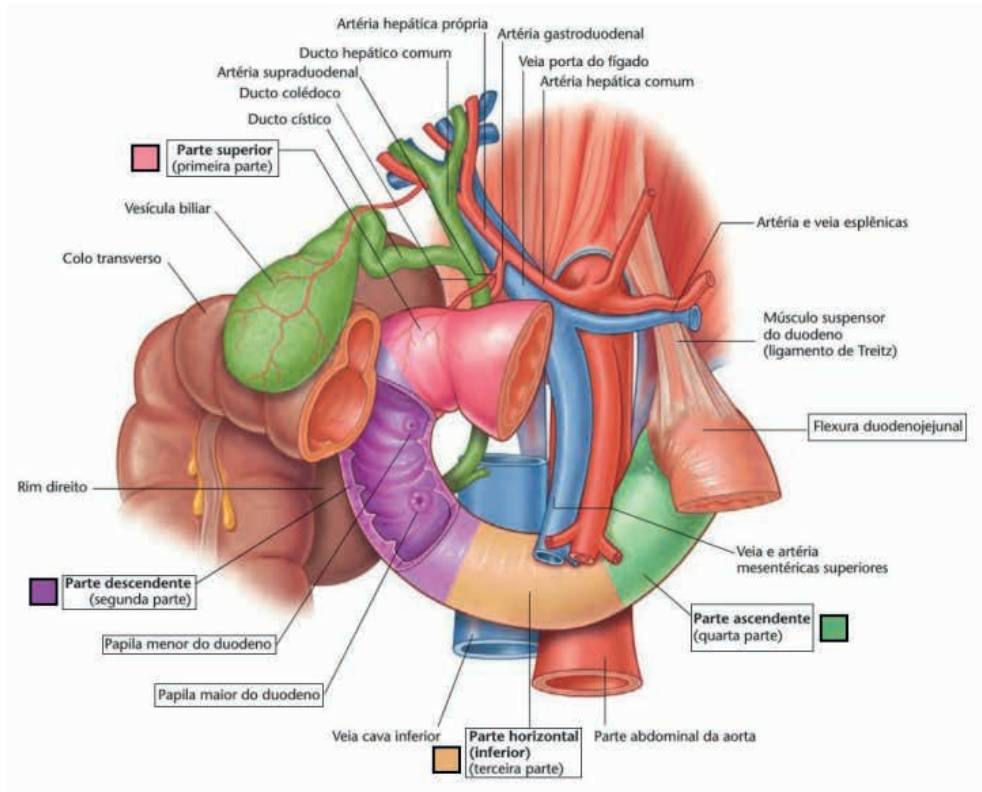
As células de Paneth, presentes na base das glândulas intestinais regulam a microbiota intestinal e mantém a imunidade inata da mucosa pela secreção de proteínas antibióticas epiteliais (AMPs), como lisozimas, defensinas, lectinas tipo C e angiotensina 4.

As células M são enterócitos modificados que localizam-se sobre as placas de Peyer e os nódulos linfáticos aumentados na lâmina própria. Essas células apresentam micropregas e são transportadoras de antígenos, captando microorganismos e macromoléculas.

As células-tronco intestinais também estão presentes na base das glândulas intestinais, próximas às células de Paneth, e são responsáveis pela renovação de todo o epitélio intestinal. Essas células podem-se diferenciar em enterócitos, células caliciformes, células de Paneth e células enteroendócrinas.

Figura 30: Células da mucosa do intestino delgado

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório, 2023.

► DUODENO

Figura 31 - Anatomia do duodeno

Fonte: *BHON, Daniel - Observação anatômica. 3. ed. 2022.*

Essa estrutura é a porção inicial do intestino delgado. Iniciando-se no piloro do estômago e terminando na junção duodenojejunal, ela percorre um trajeto em forma de "C" em volta da cabeça do pâncreas, sendo divido em 4 partes (Fig 31):

Superior: Imediatamente após o piloro, acima é encontrado o fígado e a vesícula biliar. O ligamento hepatogástrico está fixado nessa parte. Anteriormente tem peritônio, posteriormente não (exceto a ampola → primeiros 2 cm).

Descendente: Parte que se curva ao redor da cabeça do pâncreas, sendo retroperitoneal. É onde desemboca o esfíncter de Oddi.

Inferior/horizontal: Parte transversa que segue à esquerda. É anterior à VCI e A. aorta.

Ascendente: Segue um trajeto para cima ao lado esquerdo da A. aorta, chegando à margem inferior do corpo do pâncreas, onde se curva anteriormente. O ligamento de Treitz (ou músculo suspensor do duodeno) mantém essa curvatura anterior (ângulo de Treitz), auxiliando na motilidade.

Diferentemente dos outros segmentos, o duodeno apresenta glândulas submucosas, também chamadas de glândulas de Brunner, que são tubulares e secretam zimogênio e muco. A secreção produzida por essas glândulas é alcalina, a fim de neutralizar o quimo ácido que chega do estômago, aproximando esse conteúdo do pH ideal para a ação das enzimas pancreáticas. Ademais, os vilos dessa região apresentam formato de folha. (Fig. 32)

Figura 32: Histologia do duodeno

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Vascularização

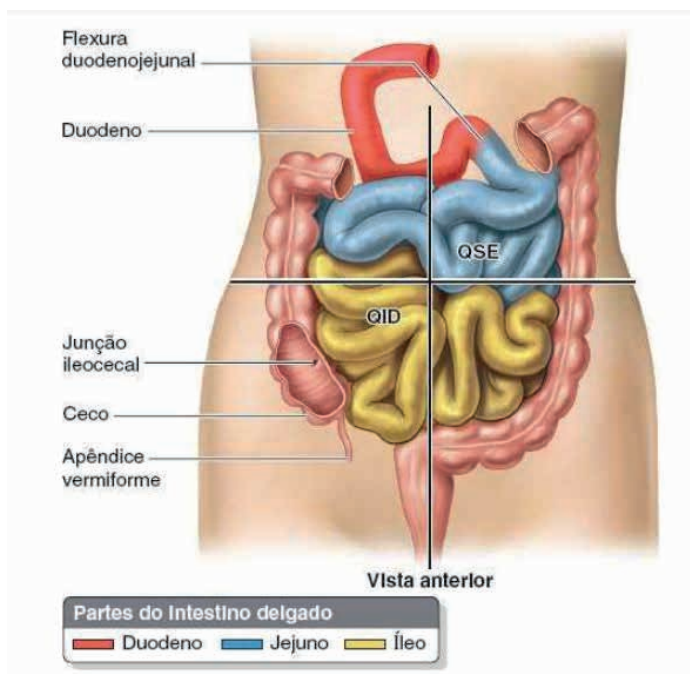
A irrigação duodenal abrange duas artérias principais e suas ramificações, o tronco celíaco e artéria mesentérica superior. Dentre as 3 ramificações do tronco celíaco, a artéria hepática comum se aproxima do duodeno, se ramificando em A. gastroduodenal que irrigará o órgão ao se dividir em Aa. pancreático-duodenais superiores anterior e posterior. Já para a A. mesentérica superior, seu ramo A. pancreático-duodenal inferior se dividirá em anterior e posterior para vascularizar o duodeno.

Na drenagem teremos as Vv. pancreático-duodenais superiores e inferiores, que são ramos da V. mesentérica superior (se junta com a veia esplênica para formar a veia porta).

Inervação

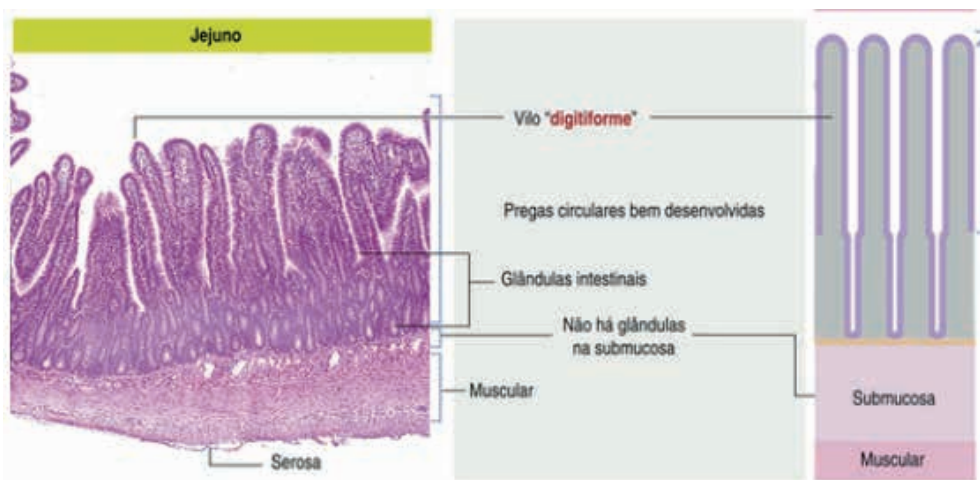
Os nervos do duodeno tem sua origem do nervo vago e nervos esplâncnicos maior e menor, configurando então os plexos celíaco e mesentérico superior.

► *JEJUNO E ÍLEO*

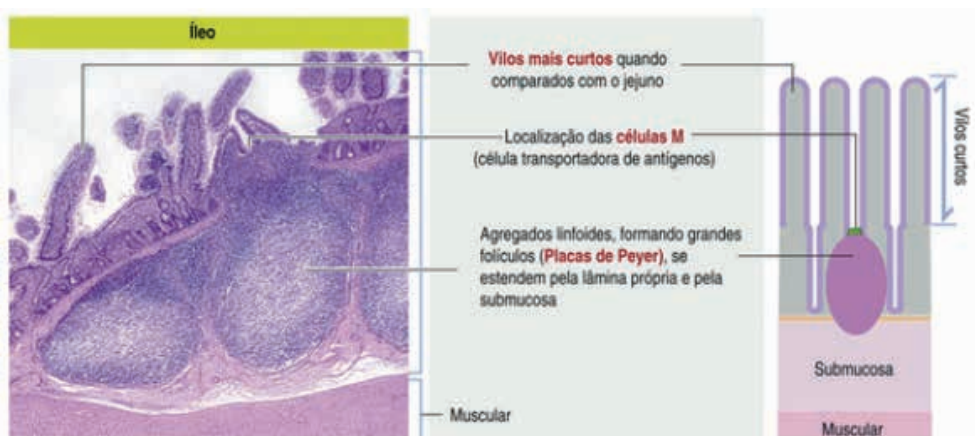
Figura 33 - Anatomia jejunal e ileal

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A flexura duodenal marca o início do jejuno, parte esta que compreende ⅖ do intestino delgado, enquanto o ílio ⅗ (Fig 33). Sabe-se que o íleo termina na junção ileocecal, mas não existe uma demarcação clara que separa o íleo do jejuno. O jejuno consta em sua maior parte no QSE, enquanto o íleo, no QID. Ambos estão associados ao mesentério, isto é, uma prega de peritônio em forma de leque que fixa o órgão na parede abdominal. No mesentério consta a neurovasculatura do órgão, e sua raiz está localizada no ângulo de treitz, estendendo-se até a junção ileocólica.

Com relação à histologia do jejuno (Fig. 34), esse segmento apresenta vilos intestinais digitiformes e longos, além de conter, na região central do vilo, um vaso quilífero bem desenvolvido. Ademais, pode possuir placas de Peyer na lâmina própria, mesmo que não seja algo abundante, embora não sejam predominantes.

Figura 34: Histologia do jejuno

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Já com relação à histologia do íleo (Fig.35), este segmento apresenta como algo característico a presença de placas de Peyer, nódulos localizados na mucosa e em parte da submucosa. Também possuem vilos digitiformes, só que são mais curtos, em comparação com o jejuno.

Figura 35: Histologia do íleo

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Vasculatura

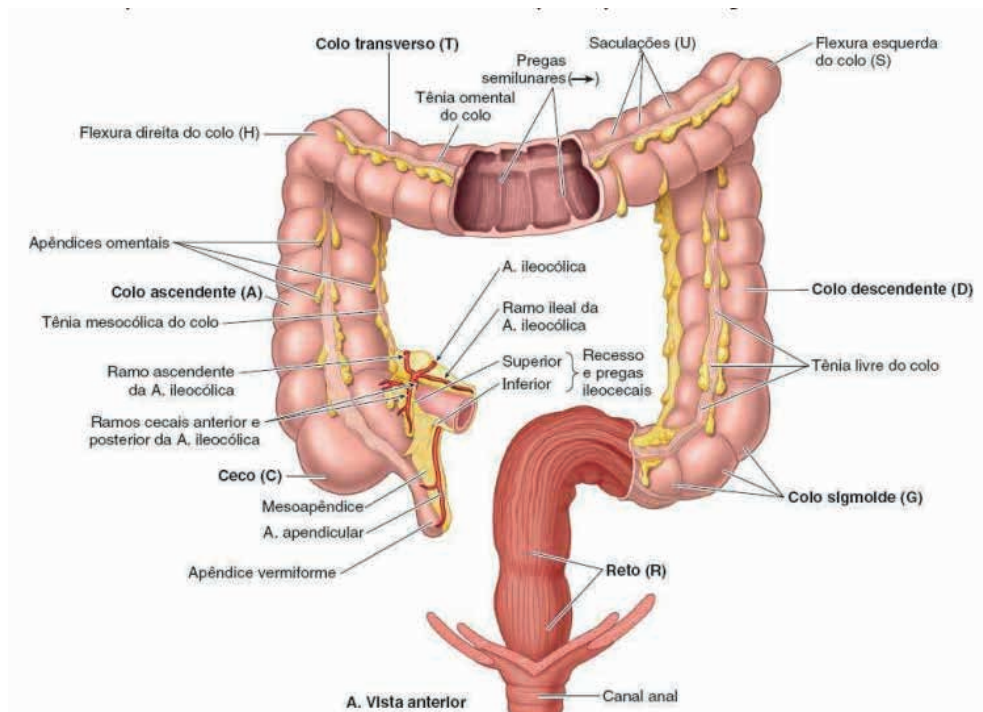
Como dito anteriormente, é pelo mesentério que o órgão é irrigado em uma estrutura que contam **arcos arteriais** se ramificando em **vasos retos**. Esses arcos arteriais são diversas ramificações das ***Aa. jejunais*** e ***ileais***, que se originaram da ***A. mesentérica superior***. A drenagem segue essa mesma lógica, drenando então para a ***V. mesentérica superior***, que se une à *Veia esplênica* para formar a *veia porta*.

Inervação

Simpática: Do nível medular de T8 a T10 pelo tronco simpático partem nervos esplâncnicos torácicos abdominopélvicos que formarão o ***plexo mesentérico superior***

Parassimpático: Fibras oriundas dos *troncos vagais posteriores*

INTESTINO GROSSO

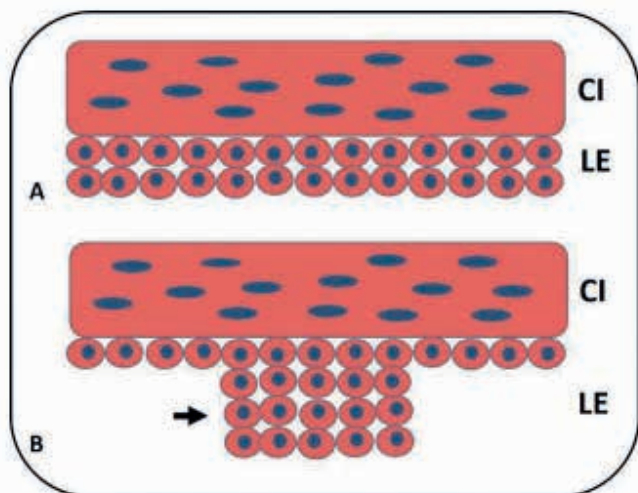
Figura 36 - Anatomia do intestino grosso

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

O intestino grosso (Fig 36) inicia-se a partir da válvula ileocecal e é composto pelo ceco, com seu apêndice vermiforme, pelo cólon, pelo reto e pelo canal anal. Além disso, o colón é dividido em segmentos: Cólon ascendente, transverso, descendente e sigmóide.

Há a presença das quatro camadas características (mucosa, submucosa, muscular e serosa) do trato gastrointestinal em toda a sua extensão e todos os segmentos do intestino grosso possuem basicamente a mesma estrutura histológica, com exceção da porção final do canal anal, que apresenta certas particularidades.

Com relação à mucosa do intestino grosso, essa camada é uma superfície relativamente lisa, não apresentando pregas circulares ou vilosidades. Seu epitélio de revestimento, similar ao do intestino delgado, é formado por um epitélio cilíndrico simples, que apresenta células caliciformes e "borda em escova" (planura estriada). Ela é composta por inúmeras glândulas intestinais (criptas de Lieberkühn), mais longas e com maior número de células caliciformes, quando comparadas às do intestino delgado. Essa diferença está diretamente relacionada à função do intestino grosso de absorver água e eletrólitos pelas células absortivas do epitélio (enterócitos), gerando o material fecal. Assim a produção de muco (pelas células caliciformes) é essencial para a lubrificação e facilitação da eliminação dos resíduos, ao diminuir o atrito entre a mucosa e o bolo fecal. Há também a presença das células enteroendócrinas e células-tronco intestinais. Ademais, a mucosa apresenta a lâmina própria, a muscular da mucosa e folículos linfóides.

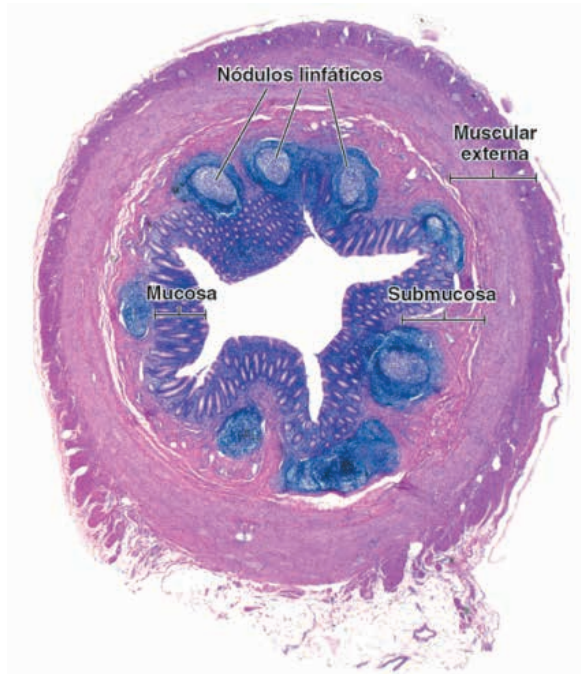
A camada submucosa não contém glândulas e é tipicamente constituída por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado. São encontrados pequenos gânglios do SNA, que pertencem ao plexo de Meissner (submucoso). A camada muscular também é composta por uma camada circular interna e outra longitudinal externa. Contudo, ela apresenta feixes longitudinais que se fundem em três faixas, formando as tênias do colo (Fig. 37). As tênias estão presentes no ceco e no cólon, estando ausentes no apêndice, no reto e no canal anal. A contração das tênias e da camada muscular circular interna gera as saculações do colo, denominadas haustrações. Na camada serosa, apresenta uma camada de tecido conjuntivo frouxo coberta por um epitélio simples pavimentoso (mesotélio) e apêndices epiploicos, que são acúmulos (sacos) de tecido adiposo dispersos.

Figura 37: Representação da camada muscular do intestino grosso

CI: Circular interna. **LE:** Longitudinal externa. **A:** Camada muscular uniforme e contínua ao redor de todo o órgão (formato comum na porção do reto). **B:** Espessamento da LE, formando as tênias (seta) que ocorrem no cólon.

Fonte: NASCIUTTI, Luiz Eurico; NARCISO, Marcelo Sampaio; LIMA, Ana Valêsca Pinto de; BRITO, Gerly Anne de Castro; ORIá, Reinaldo Barreto; "Histologia do Tubo Digestório", p. 273 -314. In: Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. São Paulo: Blucher, 2016.

► *CECO e APÊNDICE VERMIFORME*

O intestino grosso inicia-se no ceco, sendo que sua conexão com o intestino delgado se dá pelo óstio ileal, que contém a *papila ileal*, cuja função é impedir o refluxo para o íleo. O ceco não tem mesentério e é revestido por peritônio, se mantendo preso à parede abdominal lateral pelas *pregas cecais*. Ademais, o ceco apresenta uma histologia bastante semelhante à do cólon. Já o apêndice vermiforme, que é um divertículo do ceco e localiza-se posteromedialmente à parte inferior dele, possui mesentério. Ademais, uma característica do apêndice (Fig. 38) é a presença de múltiplos folículos linfóides, o que pode gerar uma camada muscular desorganizada, e linfócitos, que infiltram a lâmina própria.

Figura 38: Corte transversal do apêndice

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Irrigação

Essas estruturas são irrigadas pela ***A. ileocólica***, que é um ramo terminal da AMS e é composto por: ramo ileal, ramo apendicular, 2 ramos cecais e o ramo da *A. cólica ascendente.* O conjunto dessas estruturas ramificadas forma o *Arco de treves*.

► *CÓLON ASCENDENTE*

Estrutura retroperitoneal fixa que não apresenta mesentério, se estendendo do ceco até a flexura direita do colo. O sulco paracólico direito beira seu trajeto.

Irrigação

Ramos da AMS = ***Aa. ileocólica*** e ***cólica direita***

► *CÓLON TRANSVERSO*

É a estrutura mais móvel do intestino grosso e abrange da flexura direita do colo até a esquerda. Possui mesentério e é peritonizado, sendo fixo à parede posterior do *Omento maior* pelo *ligamento gastrocólico.* Mantém-se fixo ao diafragma pelo ligamento frenocólico.

Irrigação

Sua principal irrigação é a ***A. cólica média***, mas também pode receber sangue das *Aa. cólicas direita e esquerda.*

► *CÓLON DESCENDENTE*

Estrutura retroperitoneal fixa (sem mesentério) entre a flexura esquerda e a fossa ilíaca esquerda. O sulco paracólico esquerdo beira seu trajeto.

Irrigação

Artéria cólica esquerda (ramo da AMI), podendo receber sangue pelo arco anastomótico justacólico

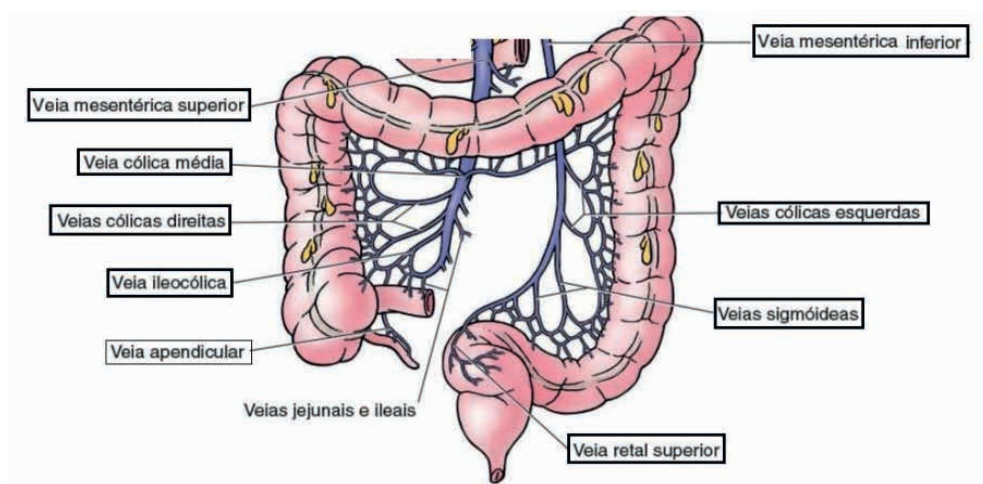
► *CÓLON SIGMÓIDE*

Localiza-se intraperitonealmente, sendo móvel (possui mesentério).

Irrigação

Aa. sigmóideas (inferior, média e superior) → ramos da artéria mesentérica inferior

RESUMO DE DRENAGEM DO INTESTINO GROSSO

Figura 39 - Drenagem venosa do intestino grosso

BHON, Daniel - Observação anatômica. 3. ed. 2022

→ **Drenam para a V. mesentérica superior** = Ceco + apêndice + colo ascendente + colo transverso

→ **Drenam para a V. mesentérica inferior** = Colo descendente + sigmoide + reto

RETO E CANAL ANAL

O reto é uma estrutura subperitoneal e retroperitoneal, relacionado com o colón sigmoide (junção em S3, quando entra na pelve) e com canal anal. É formado por flexuras, flexura sacral e a flexura anorretal do canal anal, que tem importância no controle das defecções (atuação do músculo puborretal, por meio do seus tônus, quando em repouso, e por meio da sua contração quando não é melhor momento para defecar) e como ponto de comunicação com canal anal. Além disso, existem três flexuras laterais (superior, intermediária e inferior).

A parte final do reto é Ampola Retal, dilatada e sendo uma importante estrutura para armazenamento de fezes para posterior defecação. É dotada de receptores de distensão, logo, consegue notar a variação do volume de excretas e enviar para o cérebro a informação (que promoverá o reflexo da defecação).

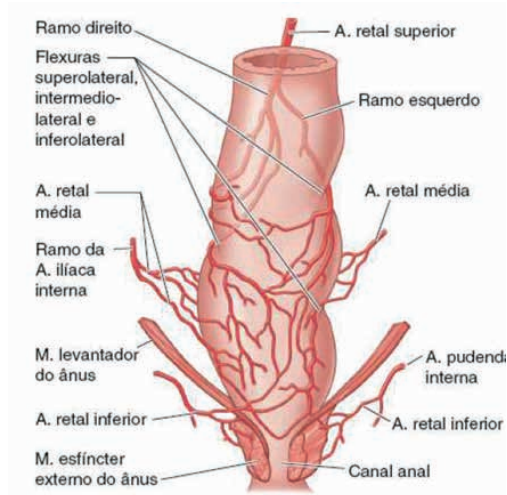
A composição histológica do reto é bastante semelhante à dos outros segmentos do intestino grosso, contudo há uma maior quantidade de células caliciformes nas criptas de Lieberkühn e apresenta pregas transversas, na sua porção superior.

Artérias que irrigam o Reto

Artéria retal superior: Ramo da mesentérica inferior abdominal, responsável pela irrigam a região proximal (Fig 40).

Artérias retais médias: São duas (direita e esquerda), ramos das ilíacas internas e são responsáveis pela irrigação da região intermediária e inferior .

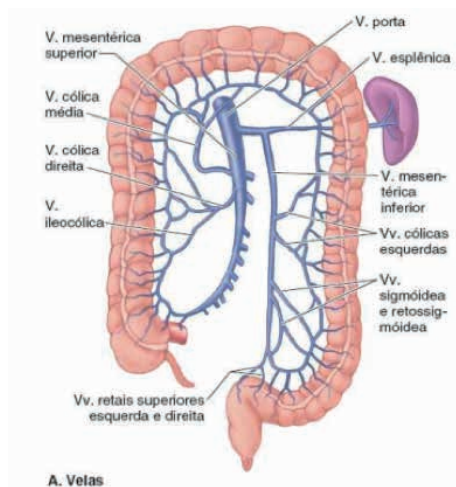
Artérias retais inferiores: Ramos das pudendas, irrigam a região de união do reto com o canal anal.

Figura 40 - Irrigação arterial do reto

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Veias que drenam o reto

- Veias retais superiores, tributárias das veias mesentéricas (sistema venoso porta) (Fig 41).
- Veias retais média e inferior drenam para veias ilíacas internas (sistêmico) .

Tais veias sofrem anastomose e formam o plexo venoso retal, que faz comunicações com plexos específicos em mulheres e homens, plexo venoso uterovaginal e plexo venoso vesical respectivamente.

Figura 41 - Drenagem venosa do cólon

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Inervação

- Inervação simpática pelo Plexo Hipogástrico, Plexo Periarterial e nervos esplâncnicos lombares.

- Inervação parassimpática- Nível medular de S2-S4, nervos esplâncnicos pélvicos levam as fibras até o plexo retal. O reto está abaixo da linha da dor clínica, assim, a dor (fibras aferentes vesicais) segue retrógrada a via parassimpática até os níveis medulares de S2-S4.

- Inervação somática – Realiza por ramos do nervo sacral (nervo pudendo).

Anatomia e histologia - Canal Anal

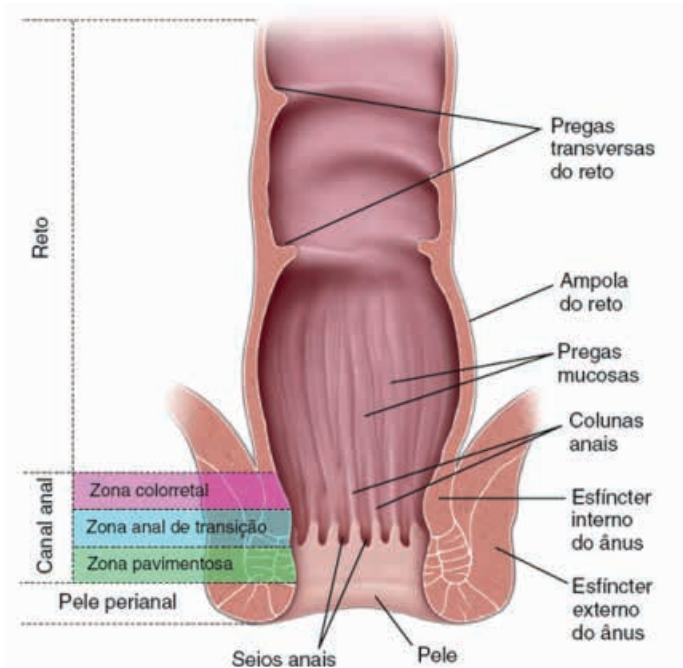
Estrutura retroperitoneal, com comprimento de até 3,5 cm, se inicia no estreitamento da ampola retal e termina no ânus. Circundado pelo **Músculo Esfíncter Interno do Ânus** (constituído pela camada muscular interna de músculo liso), sua atuação está ligada à fibras simpáticas - estado contraído, mantido na maior parte do tempo - e fibras parassimpáticas - inibe a contração a partir da condição distendida da ampola retal - dessa forma, sendo um esfíncter involuntário. Além disso, o **Músculo Esfíncter Externo do Ânus** (constituído pela camada muscular externa de fibras musculares esqueléticas), também circunda o canal anal, pórem, é um esfícter voluntário fundido com o músculo puborretal. É formado por parte profunda, superficial e subcutânea, a inervação de tal músculo se dá pelo nervo anal inferior e sua contração impede a saída de fezes e gases quando Esfíncter Interno está aberto, logo, possibilita o controle do momento adequado para defecação (garantida quando os dois esfíncteres estão no estado relaxado).

O canal anal (Fig. 42) é dividido em três porções:

1. Terço superior: Nessa região, é encontrada a zona colorretal e há a presença de pregas longitudinais paralelas, as colunas anais ou de Morgagni. Sua submucosa é composta por abundantes anastomoses vasculares entre veias e artérias.

2. Terço médio: Está presente a zona anal de transição (ZAT), caracterizando uma transição entre o epitélio simples colunar presente na mucosa retal e o epitélio pavimentoso da pele perianal.

3. Terço inferior: Onde está presente a zona pavimentosa. Revestido por epitélio estratificado pavimentoso, contínuo com o da pele da região perianal.

Figura 42: Reto e canal anal

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Artérias que irrigam o Canal Anal

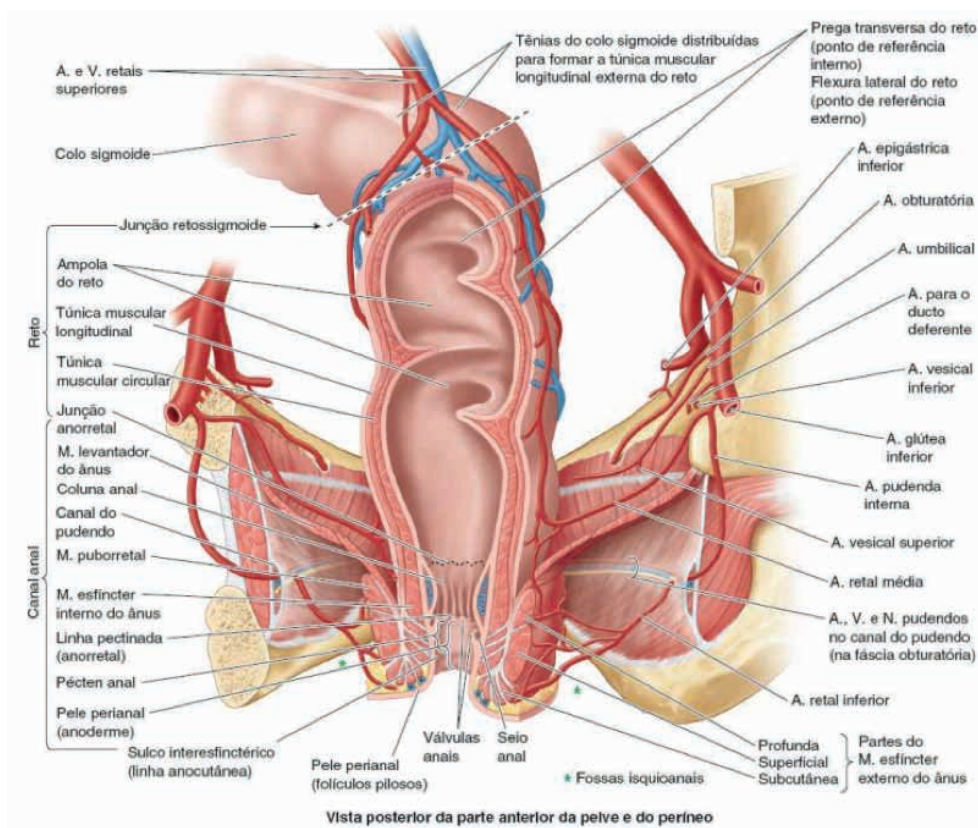
Artéria retal superior, ramo da mesentérica inferior responsável pela irrigação da região acima da linha pectínea. Artéria retal média, ramos das ilíacas internas, responsáveis por auxiliar a irrigação a partir de anastomoses .Artéria retal inferior, ramo das pudendas, responsáveis pela região abaixo da linha pectínea.

Veias que drenam o Canal Anal

Drenagem feita principalmente pelo Plexo Retal Interno, com tributação de acordo com a referência a partir da linha pectínea. Acima da linha, drena para a veia retal superior (que irá drenar para o sistema porta) .Abaixo da linha, o plexo drena para a veia retal inferior. A veia retal média contribui com a drenagem a partir de anastomoses com as outras e drena a túnica muscular da ampola retal.

Inervação do Canal Anal

Depende da referência a partir da linha pectínea. Acima dela, é realizada pelo plexo hipogástrico inferior (suas fibras autônomas controlam o estado do Músculo Esfíncter Interno do Ânus - Figura 43). As fibras aferentes seguem a via retrógrada parassimpática até o nível de S2-S4, entretanto essa região só é sensível à distensão. Abaixo da linha citada, inervação somática a partir de ramos do **nervo pudendo,** tendo uma sensibilidade maior como dor e temperatura.

Figura 43 - Anatomia do canal anal

Fonte: MOORE, *Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019*

ÓRGÃOS ACESSÓRIOS (FÍGADO, PÂNCREAS E OUTRAS GLÂNDULAS)

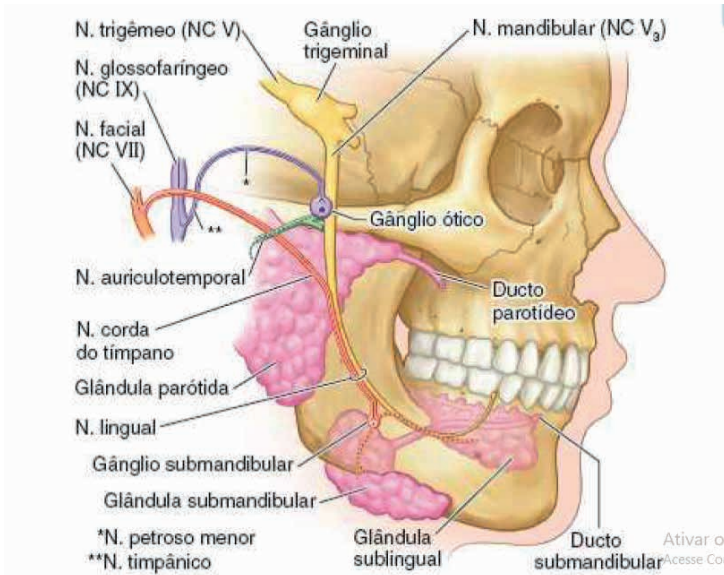
Glândulas Salivares

São responsáveis pela secreção de saliva (estímulo parassimpático), divididas em, submandibulares, parótidas e sublinguais (Fig 44), contribuindo para lubrificação da mucosa oral e dos alimentos, além de contribuir com a higiene local.

Submandibulares: Localizadas no intervalo entre corpo da mandíbula e língua, na parte inferior Apresenta o ducto submandibular, o qual é possível notar pulverização dos óstios. A irrigação é feita pela artérias submentais e a drenagem é feita por veias de mesmo nome. Inervada pelo nervo lingual.

Sublinguais: Localizadas entre a mandíbula e o genioglosso, com formato em ferradura e rica em ductos. Irrigadas pelas artérias sublinguais e drenadas por veias de mesmo nome.Inervação segue o nervo lingual.

Parótidas: Maior das três lâminas é marcada pela presença de ductos presentes ao nível do segundo molar. Inervada pelo nervo auriculotemporal (conduz fibras parassimpáticas - estimulação da produção de saliva e auriculo magno, ambos trazem para glândula fibras sensitivas e autônomas. Irrigada ramos da artéria carótida e drenagem por veias parótidas (com drenagem posterior para veia jugular externa) .

Figura 44 - Inervação das glândulas salivares

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

VESÍCULA BILIAR

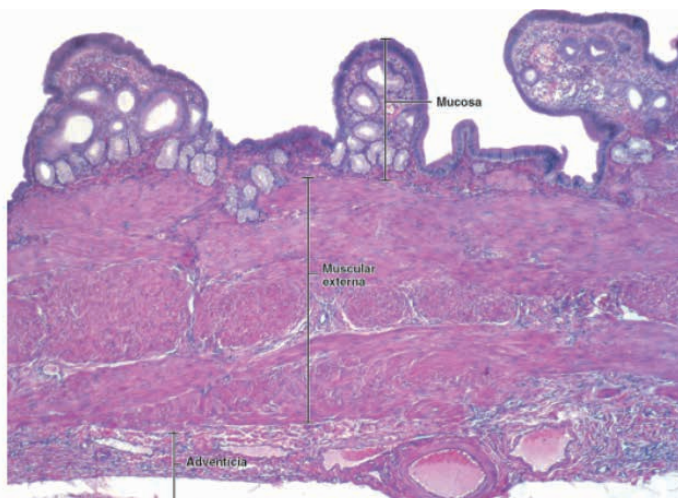
Localizada na face visceral hepática, com o corpo anteriormente à região superior do duodeno, com o fundo coberto por peritônio. Tem função de armazenamento da bile e se divide em três partes: Fundo(parte que se estende da região inferior hepática), Corpo (Mantém contato com duodeno fígado e cólon transverso el) e Colo (Parte estreita que, posteriormente, se une ao ducto cístico que junto ao ducto hepático comum forma o ducto colédoco).

Irrigação e Drenagem

A irrigação da vesícula biliar é realizada pela artéria cística, ramo da artéria hepática direita. A drenagem ocorre pelas veias císticas, com posterior drenagem para a veia porta, além disso, há a drenagem linfática pelos linfonodos císticos.

A parede da vesícula biliar é composta por mucosa de epitélio simples colunar. As células desse epitélio apresentam microvilosidades apicais, complexos juncionais e pregas laterais. A lâmina própria é composta por tecido conjuntivo ricamente vascularizado com capilares fenestrados, porém com ausência de vasos linfáticos.

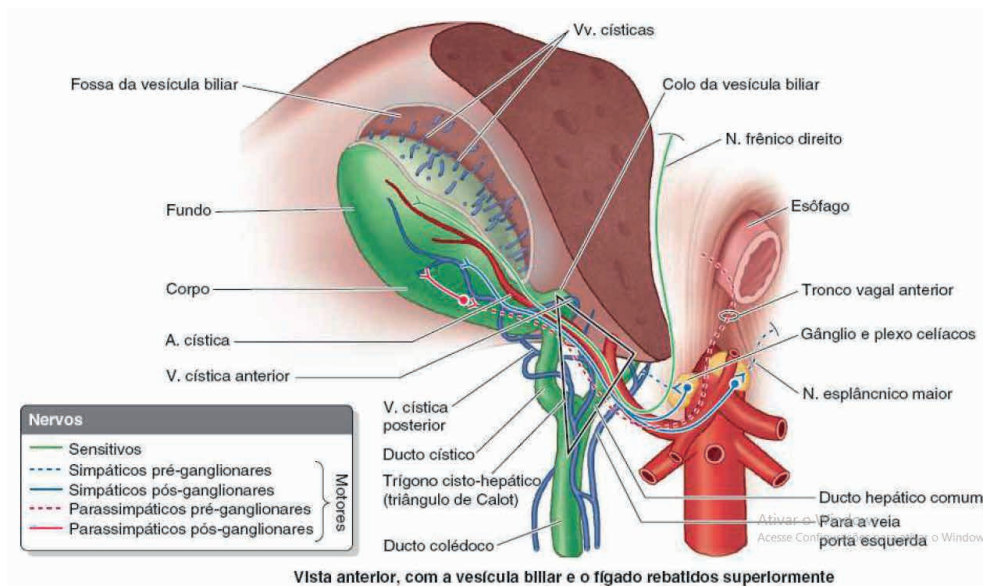
A parede da vesícula (Fig. 45) biliar não possui muscular da mucosa e nem submucosa, sendo que logo após a lâmina própria, encontramos a muscular e adiante, a adventícia.

Figura 45 -Fotomicrografia da parede da vesícula biliar.

Legenda: A mucosa da vesícula biliar consiste em um revestimento de células epiteliais simples colunares e em uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, que geralmente exibe numerosas pregas profundas na mucosa. Abaixo dessa camada está a muscular externa, uma camada relativamente espessa. Não há muscular da mucosa nem submucosa. Os feixes de músculo liso da muscular externa estão orientados de modo aleatório. Externamente ao músculo, há uma adventícia que contém tecido adiposo e vasos sanguíneos. A porção da vesícula biliar não fixada ao fígado apresenta uma serosa típica, em vez de uma adventícia. 175X.

Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Inervação

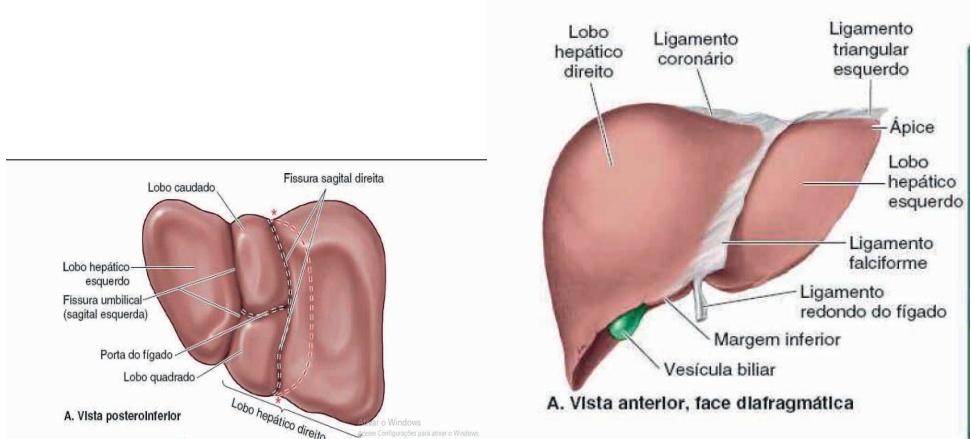
Ação do plexo nervoso celíaco (Fig 46) - fibras de dor e simpáticas - e inervação parassimpática é por meio de ramos do nervo vago .

Figura 46 - Inervação da vesícula biliar

Fonte: MOORE*, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019*.

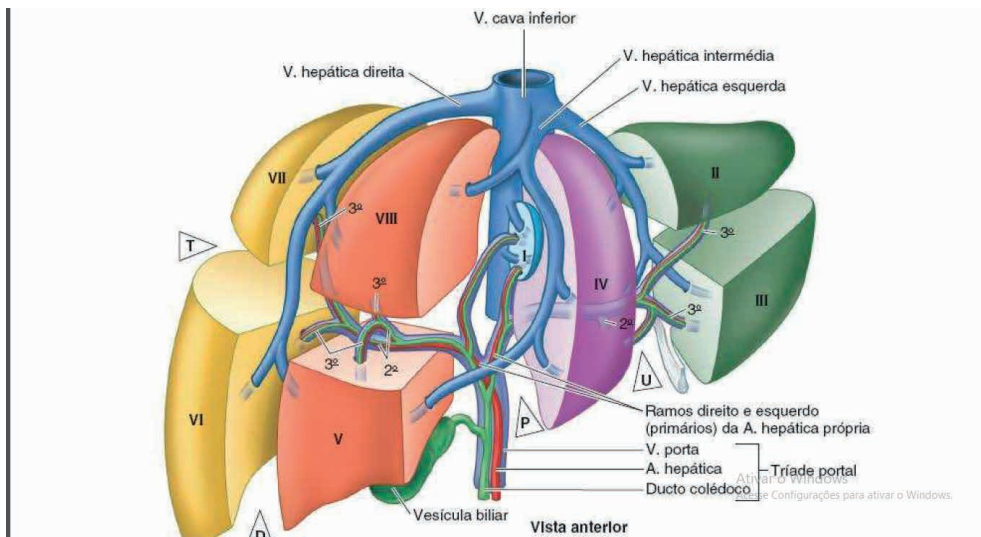
*O triângulo de Calot/ Cisto-Hepático - Formado pelo Ducto cístico, ducto hepático comum e face visceral do fígado .

FÍGADO

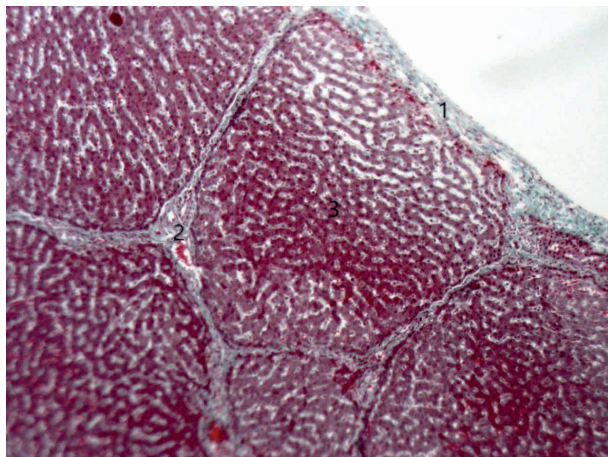
Localizado no quadrante superior direito do abdome, se estendendo do hipocôndrio direito até o hipocôndrio esquerdo. Apresenta duas faces (Fig 47), a anterior denominada Diafragmática e a posterior Visceral. Ambas as faces são cobertas por peritônio, exceto na área nua do fígado (anteriormente), na fossa da vesícula (local em que a vesícula biliar se encontra) e na porta do fígado. A fissuras e os ligamentos são usados como referência para definir os lobos, sendo dois anatômicos (direito e esquerdo) e dois acessórios (caudado e quadrado), como mostram as imagens:

Figura 47: Anatomia do fígado

Fonte: MOORE*, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.*

O fígado é dividido em 8 segmentos (Fig 48), em que cada um recebe um divisão da tríade portal

Figura 48 - Segmentação do fígado

Fonte: MOORE*, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.*

O fígado é envolto pela **cápsula de Glisson**, composta por fibras elásticas e colágenas (Fig. 49) As principais funções do fígado incluem captação, armazenagem e distribuição de nutrientes e vitaminas na corrente sanguínea. Possui papel fundamental em regular os níveis de glicose e colesterol VLDL. Ademais, também conjuga medicamentos e substâncias tóxicas.

Fig. 49: Corte histológico.

Legenda: 1- Cápsula de Glisson; 2- Espaço porta; 3- Lóbulo hepático

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório, 2023.

As funções endócrinas do fígado incluem a modificação da ação de hormônios liberados por outros órgãos, tais como:

-Vitamina D: convertida pelo fígado em 25-hidroxicolecalciferol

-Tiroxina: secretado pela tireóide como T4 e convertido pelo fígado em T3

- GH: estimula o fígado a produzir fatores de crescimento e a expressar o HGF e realizar a síntese de DNA

- Insulina e glucagon: fígado realiza sua degradação

O fígado atua também como órgão exócrino, produzindo secreção biliar (sais biliares, fosfolipídios e colesterol). As proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado incluem: lipoproteínas, albuminas, glicoproteínas, protrombina, fibrinogênio, alfa- globulinas e beta-globulinas.

Dentre os componentes estruturais do fígado, tem-se:

-Parênquima: placas organizadas de hepatócitos, separados por capilares sinusoidais.

-Estroma de tecido conjuntivo: contínuo com a cápsula fibrosa de Glisson. Comporta vasos sanguíneos, nervos, vasos linfáticos e ductos biliares.

-**Capilares sinusoidais:** canais vasculares entre as placas de hepatócitos.

- **Espaços perissinusoidais (espaços de Disse):** situam-se entre o endotélio sinusoidal e os hepatócitos.

Os hepatócitos são células poligonais com citoplasma acidófilo (Fig. 50). Seus núcleos são grandes e esféricos e ocupam o centro da célula. Muitas células no fígado adulto são binucleadas. Seu ciclo de vida médio é de cerca de 5 meses e sua capacidade de regeneração é considerável. É uma célula funcional exócrina e endócrina presente no lóbulo hepático. Um conjunto de hepatócitos constitui placas de células delimitadas pelos capilares sinusoides (Fig. 51).

O capilar sinusoide hepático é diferente dos outros sinusoides pelo fato de que um segundo tipo de célula, o macrófago sinusoidal estrelado ou **célula de Kupffer** faz parte do revestimento do vaso. **A célula de Kupffer** é uma célula diferenciada a partir de um monócito, com atividade fagocítica. As células endoteliais que compõem o sinusoide hepático possuem citoplasma fenestrado e uma membrana basal descontínua. (Fig. 51)

O espaço perissinusoidal (espaço de Disse) situa-se entre as superfícies basais dos hepatócitos e as superfícies basais das células endoteliais e das células de Kupffer que revestem os sinusoides, permitindo troca de substâncias entre o sangue e o hepatócito. Pequenas microvilosidades irregulares projetam-se para dentro desse espaço a partir da superfície basal dos hepatócitos, aumentando sua função absortiva. Outro tipo de célula encontrado no espaço perissinusoidal é a **célula estrelada hepática (de Ito).** Essas células são o local de armazenagem principal para a vitamina A hepática na forma de ésteres de retinil dentro das gotículas lipídicas citoplasmáticas.

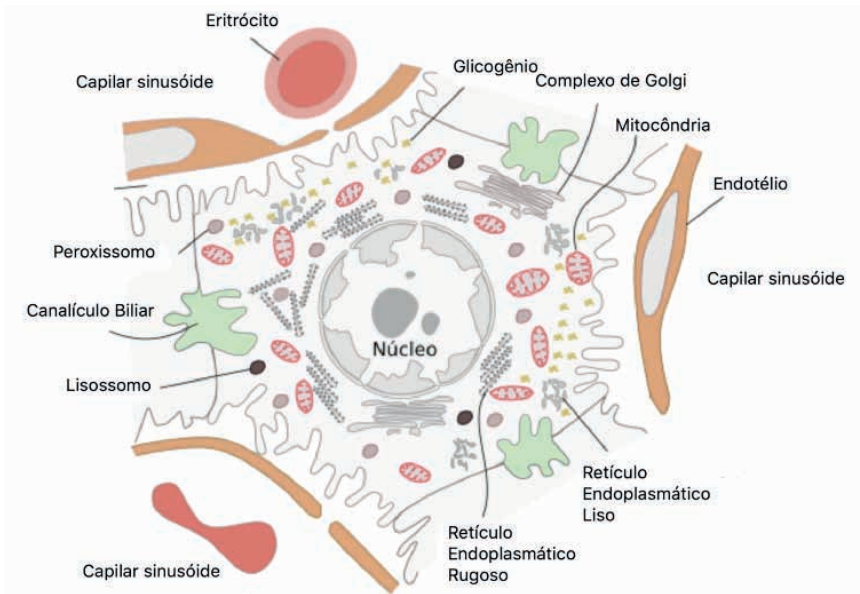
O espaço de Mall é drenado pelos vasos linfáticos que perfuram a placa limitante de hepatócitos. É encontrado na periferia do lóbulo hepático, contínuo com o espaço de Disse.

Os canalículos biliares são os menores ramos da árvore biliar, onde os hepatócitos secretam a bile. Eles formam uma alça completa ao redor de quatro dos seis lados dos hepatócitos. Próximos do canal portal, porém ainda dentro do lóbulo, os canalículos biliares transformam-se nos canais de Hering. O **canal de Hering** é um canal revestido por hepatócitos e colangiócitos cúbicos, formando um epitélio cúbico. Exibe atividade contrátil que ajuda no fluxo biliar unidirecional na direção do canal portal.

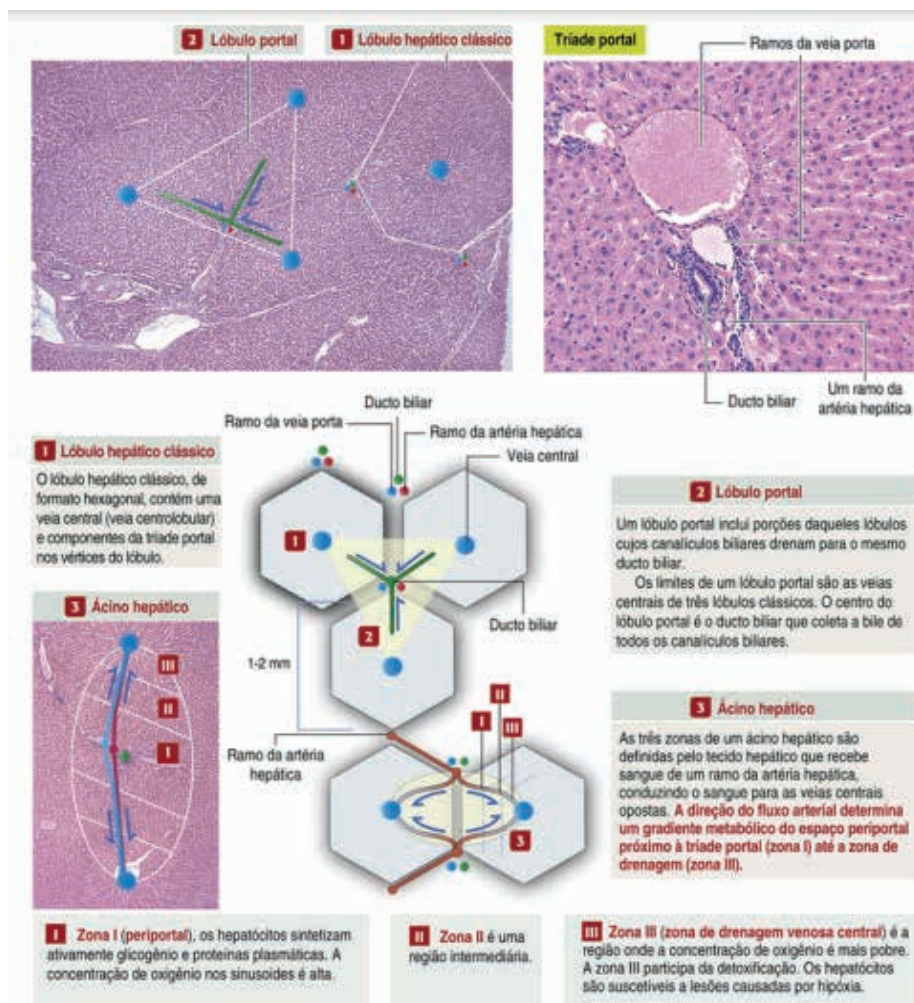
Fig. 50: Constituição da placa de hepatócitos e sua relação com o lóbulo hepático

Sinusoide abrindo-se na veia central
Lóbulo hepático
Veia central
Sinusoide hepático
1 Espaço de Disse
Célula endotelial
Célula de Kupffer
Célula perissinusoidal de Ito
Placa de hepatócitos
2 Espaço de Mall
Vaso linfático
Vênula porta
Arteríola hepática
Ducto biliar
Espaço porta
As placas de hepatócitos são formadas por fileiras simples de hepatócitos. O esquema mostra duas fileiras apenas para facilitar a compreensão.
Canalículo biliar
3 Canal de Hering
Placa limitante

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

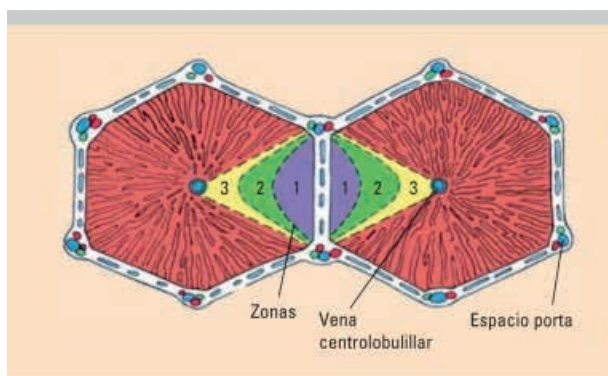
Fig. 51: Estruturas do hepatócito

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Estruturas Anexas do Sistema Digestório, 2023.

A unidade funcional do fígado é o **lóbulo hepático**, composta por **placas de hepatócitos** anastomosados, separada por um sistema de sinusoides que perfundem as células com sangue portal e arterial misto. No centro do lóbulo, passa-se a vênula central (hepática terminal), responsável pela drenagem dos sinusoides. Os ramos da veia portal e da artéria hepática, somados a um ducto biliar, compõem a **tríade portal** clássica, presente no espaço porta ao redor do lóbulo hepático, normalmente apresentado em um formato **hexagonal**. Nos ângulos dos hexágonos estão as áreas portais, tecido conjuntivo frouxo (estroma) que comporta as tríades portais. Para se visualizar um lóbulo clássico, é necessário traçar linhas imaginárias entre as áreas portais que circundam a veia central. (Fig. 52)

Fig 52: Estruturas funcionais - Lóbulo hepático

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

O eixo morfológico do lóbulo portal é o ducto biliar interlobular da tríade portal do lóbulo clássico. Suas margens externas são imaginárias traçadas entre as três veias centrais que estão mais próximas daquela tríade portal. Essas linhas definem um bloco triangular que inclui aquelas porções dos três lóbulos clássicos que secretam a bile que drena para seu ducto biliar axial.

O **ácino hepático** tem a forma de um losango e representa a menor unidade funcional do parênquima hepático. O eixo curto do ácino é definido pelos ramos terminais da tríade portal que se situa ao longo da borda entre dois lóbulos clássicos. O eixo longo do ácino é uma linha traçada entre duas veias centrais mais próximas do eixo curto. Os hepatócitos em cada ácino hepático são descritos como dispostos em três zonas elípticas concêntricas circundando o eixo curto. A zona 1 (periportal) é onde os hepatócitos sintetizam proteínas plasmáticas e glicogênio, sendo que os sinusoides são ricos em oxigenio nessa regiao. A zona 2 é a intermediária entre a 1 e a 3. A zona 3 (zona de drenagem venosa central) participa da detoxificação. É a região mais pobre em oxigênio.

Fig. 53: Ácino hepático e suas zonas

Fonte: GONZÁLEZ, J. Martínez et al. Enfermedades hepáticas de causa cardiovascular. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 11, n. 10, p. 601-607, 2012.

Vasos do Fígado

Irrigação dupla realizada pela Veia Porta Hepática, conduz cerca de 80% do sangue que chega ao fígado (condução de nutrientes absorvidos no TGI), formada pela união das veias mesentéricas superior e esplênica, responsável por irrigar os hepatócitos. A artéria hepática, ramo do tronco celíaco, fica responsável pela irrigação dos outros 20%. A tríade portal é formada pela Veia Porta, Artéria Hepática e Ducto Colédoco .Na porta do fígado, um ramo da artéria hepática e a veia porta, se dividem em novos ramos direitos e esquerdos que irão irrigar os lobos anatômicos direito esquerdo, que vão sofrer novas divisões para atender os 8 segmentos hepáticos. A drenagem é realizada pelas Veias Hepáticas (recebem sangue das veias centrais do parênquima) que vão tributar para a Veia Cava Inferior.

Dessa forma, o fígado possui um sistema de duplo abastecimento sanguíneo, composto por um fornecimento venoso, pela veia porta hepática, e um fornecimento arterial, pela artéria hepática. Ambos esses vasos entram no fígado na área conhecida como hilo ou porta do fígado, onde também estão localizados o ducto biliar, que transporta a bile produzida pelo fígado, e os vasos linfáticos que saem do fígado. (Fig. 54).

Consequentemente, a bile cursa em direção oposta à do fluxo sanguíneo. O sangue que chega ao fígado pela veia porta hepática provém do trato digestivo e de órgãos como o pâncreas e o baço. Esse sangue contém nutrientes, substâncias tóxicas absorvidas no intestino, células sanguíneas e produtos da degradação de células sanguíneas do baço, além das secreções endócrinas do pâncreas e células enteroendócrinas do TGI.

A artéria hepática, por sua vez, transporta sangue rico em oxigênio para o fígado. A mistura desses dois tipos de sangue ocorre antes de alcançar os hepatócitos. Dentro do fígado, os ramos da veia porta e da artéria hepática que abastecem os capilares sinusoidais, bem como os ramos que drenam o sistema dos ductos biliares em direção ao ducto hepático comum, estão agrupados na tríade portal.

Os sinusoides estão em contato íntimo com os hepatócitos e propiciam a troca de substâncias entre o sangue e as células hepáticas. Eles levam a uma vênula hepática terminal (veia central), que, por sua vez, drena o conteúdo dos sinusoides para as veias sublobulares, as quais recebem o sangue das vênulas hepáticas terminais. O sangue deixa o fígado através das veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior.

Os vasos sanguíneos que ocupam os canais portais são chamados de vasos interlobulares. Apenas os vasos interlobulares menores, que compõem as menores tríades portais, transportam sangue para os sinusoides. Os vasos interlobulares maiores se dividem em vasos distribuidores localizados na periferia do lóbulo hepático.

Inervação

Realizada pelo Plexo Hepático, formado por fibras do plexo celíaco (simpáticas) e fibras vagais (Fig 55).

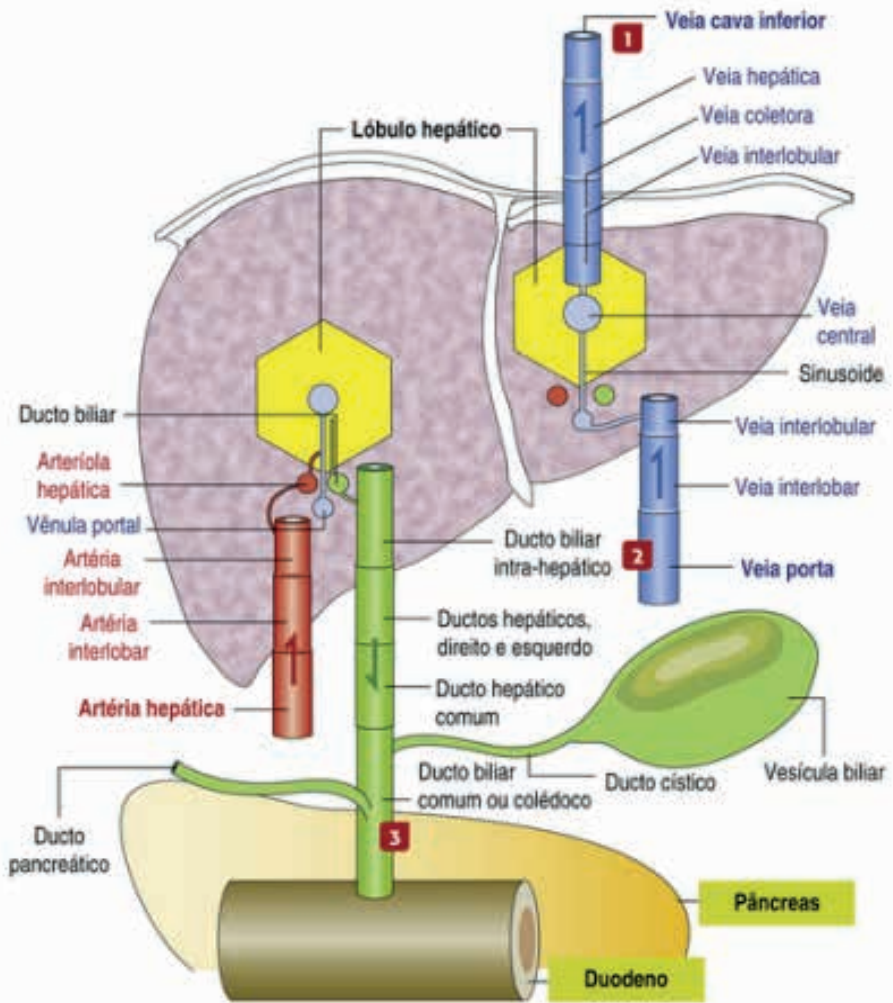
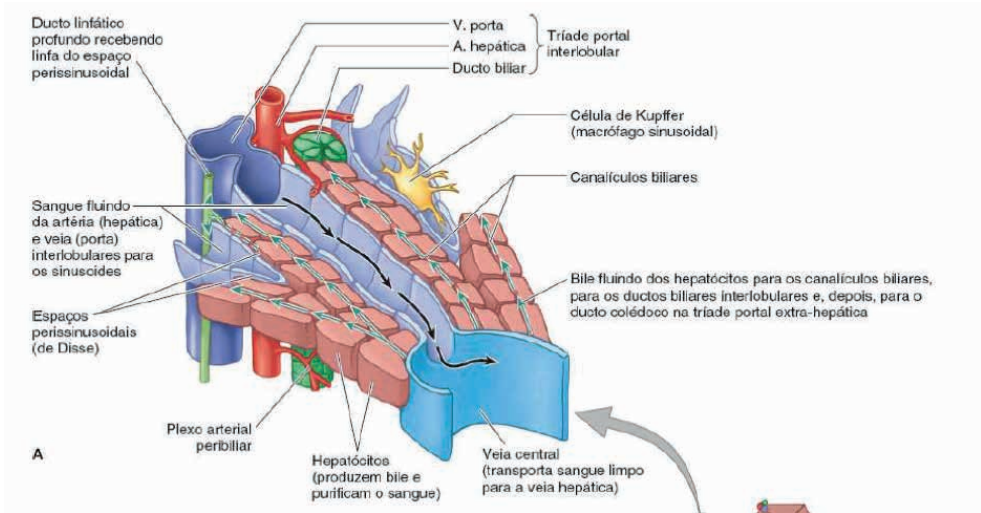
Fig. 54: Vasos e ductos do fígado

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Figura 55 - Inervação do ácino hepático

Fonte: MOORE*, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.*

DUCTOS BILIARES

O Fígado produz Bile e libera no duodeno, o caminho da bile consiste em:

Hepatocitos - canalículos biliares - ductos biliares interlobulares- ductos biliares coletores- ductos hepáticos direito e esquerdo - ducto hepático comum - se junta ao ducto cístico - Ducto Colédoco- Duodeno.

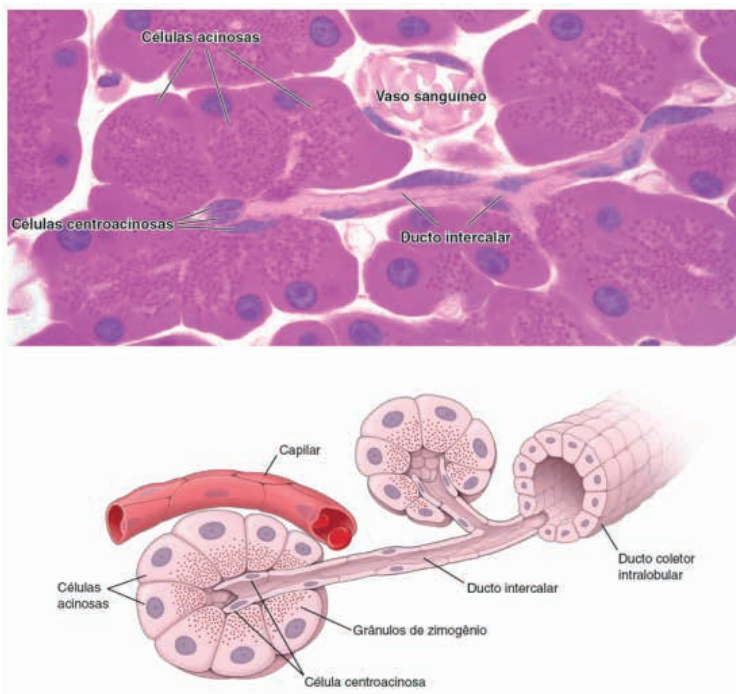
O músculo esfíncter do ducto colédoco controla o fluxo biliar para o duodeno

PÂNCREAS

Glândula retroperitoneal tubuloacinosa, mista, que possui função exócrina e endócrina. Essa dupla função do pâncreas é exercida por diferentes componentes, o pâncreas exócrino, responsável pela síntese e secreção de enzimas no duodeno, o qual é encontrado em todo o órgão, e o pâncreas endócrino, cujo papel é a síntese e secreção dos hormônios insulina e glucagon.

O pâncreas exócrino é dividido em quatro partes (Fig 59): Cabeça, em contato com a curvatura do duodeno; Colo, região curta em cima dos vasos mesentéricos superiores; Corpo, peritonizado exceto na parte posterior; Cauda, região de início do ducto pancreático que se prolonga até a cabeça do órgão.

Com relação à histologia dessa glândula, ela é revestida por tecido conjuntivo e os lóbulos são delimitados por septos, compostos por tecido conjuntivo, nos quais estão presentes nervos, vasos sanguíneos e linfáticos e ductos excretores. Ademais, o pâncreas é composto por ácinos pancreáticos, os quais apresentam células serosas piramidais, centroacinosas (em seu interior) e ductos intercalares (entre os ácinos glandulares). (Fig.56)

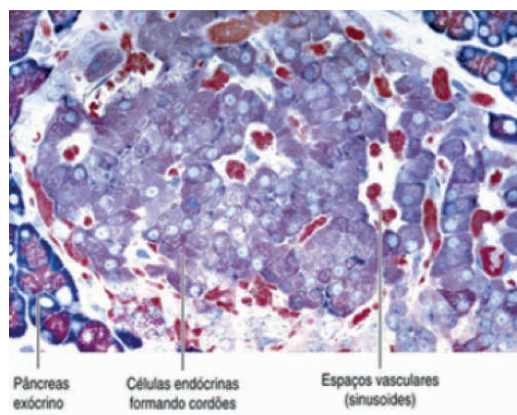
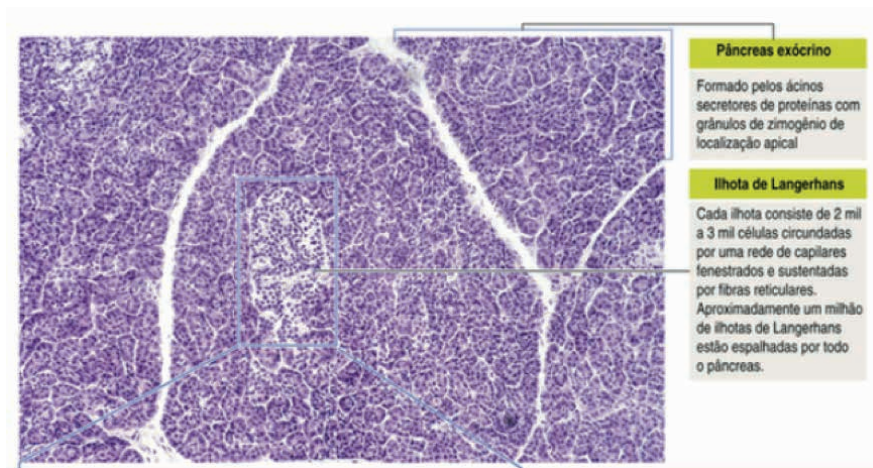
Figura 56: Ácino pancreático

Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

As células acinosas, unidas umas às outras por complexos juncionais, apresentam uma basofilia característica e microvilosidades em sua superfície. Ademais, há a presença de grânulos de zimogênio no citoplasma apical. Esses grânulos contêm diversas enzimas digestivas (endo e exopeptidases proteolíticas, amilases, lipases e enzimas nucleolíticas), que ficam armazenadas em sua forma inativa (proenzimas) e cujas concentrações variam conforme a alimentação do indivíduo. A secreção dessas enzimas depende dos peptídeos secretados pelas células enteroendócrinas do duodeno e dos hormônios produzidos pelo componente endócrino do pâncreas. Essas enzimas pancreáticas, ativadas ao atingirem o lúmen intestinal, são responsáveis pela digestão de grande parte das substâncias presentes nos alimentos.

As células centroacinosas são células pavimentosas contínuas com o epitélio cúbico simples que reveste os ductos intercalares. Esses ductos drenam para os ductos coletores intralobulares, que unem-se e formam os ductos interlobulares e que, por fim, drenam para o ducto pancreático principal (ducto de Wirsung). As células centroacinosas, em conjunto com o epitélio dos ductos intercalares, secretam bicarbonato (neutraliza a acidez do quimo ao entrar no duodeno, além de instituir um pH ideal para a ação das enzimas pancreáticas), sódio e água. Importante destacar que toda a secreção pancreática é liberada no duodeno.

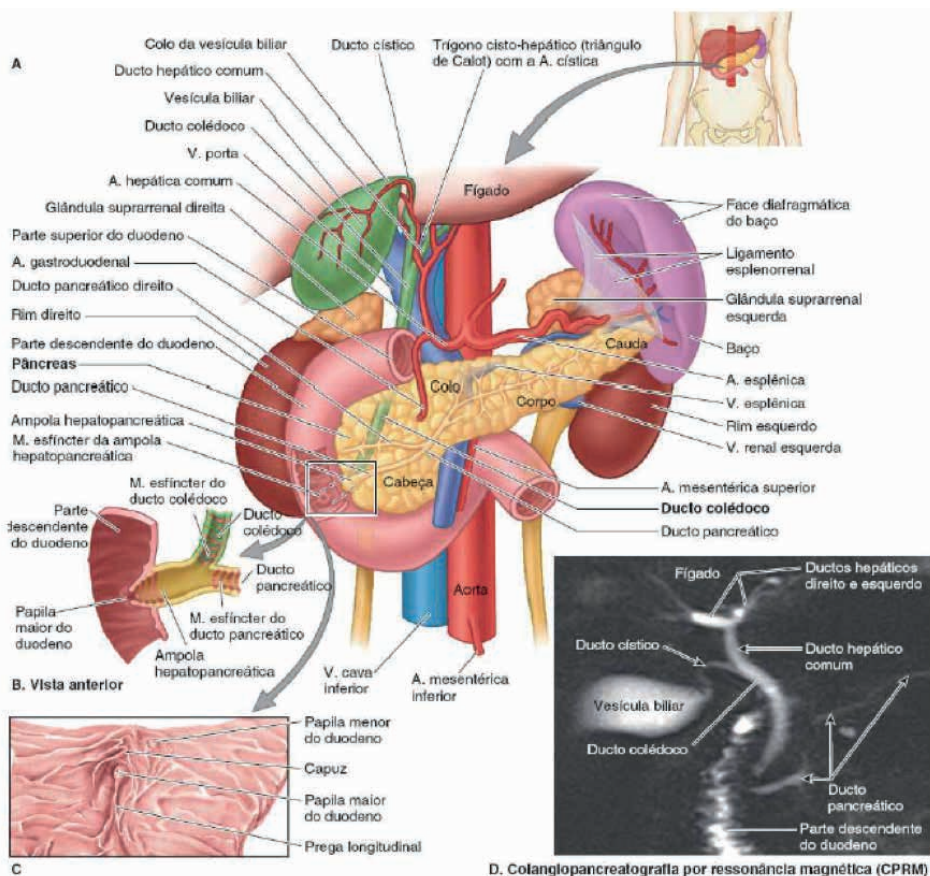
Os hormônios gastrointestinais, colecistoquinina (CCK) e secretina, estimulados pela entrada do quimo (ácido) no intestino, são responsáveis pela regulação do volume e do fluxo da secreção pancreática. A secretina promove um estímulo à secreção de um extenso volume de líquido, com elevada concentração de sódio e bicarbonato, pelas células ductais. Já a CCK provoca a secreção de proenzimas pelas células acinosas. Além disso, fibras parassimpáticas estimulam a atividade de células acinosas e centroacinosas.

Por fim, o componente endócrino do pâncreas é formado por ilhotas de Langerhans (Fig. 57 e 58), dispersas ao longo de todo o órgão. As células das ilhotas são poligonais, dispostas em cordões curtos e irregulares, que são envolvidos por capilares fenestrados. Há 3 tipos principais de células nas ilhotas, as A (alfa), B (beta) e D (delta) pancreáticas. As células B, que compõem a maior parte das células das ilhotas, secretam insulina, as células A secretam glucagon e as D secretam somatostatina e gastrina.

Figuras 57 e 58: Ilhotas de Langerhans

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

DUCTO PANCREÁTICO

Se inicia na Cauda vai até a Cabeça do Pâncreas, com função de conduzir o suco pancreático, em sua parte terminal existe o Músculo Esfíncter do ducto do Pâncreas, que atua impedindo refluxos. O ducto Pancreático se junta ao Ducto Colédoco e formam a Ampola hepatopancreática que irá alcançar o duodeno, nessa região também o Músculo Esfíncter da Ampola hepatopancreática, que auxilia na ação contra refluxos. Há a presença de um Ducto Pancreático Acessório, que abre-se no duodeno e que, na maioria dos casos, se conecta com o ducto Pancreático.

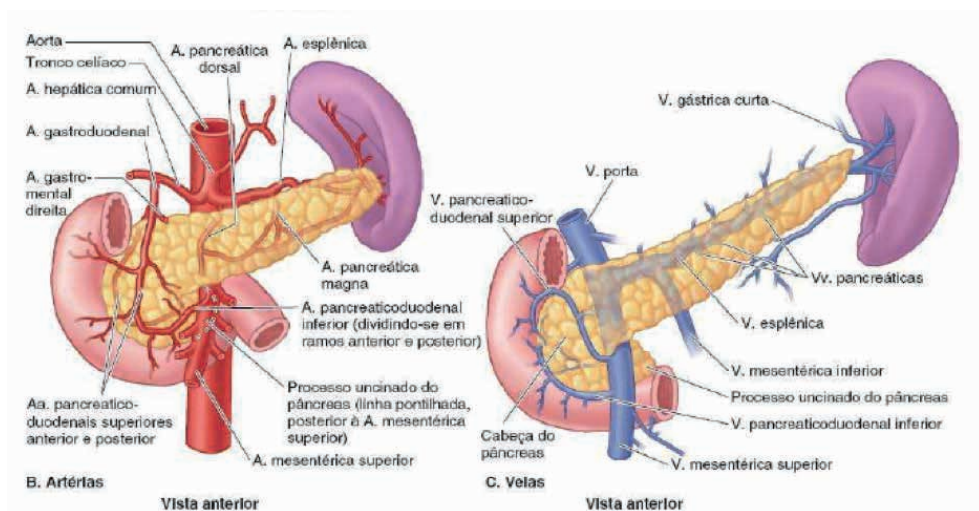
Figura 59: Anatomia do Pâncreas

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Irrigação e Drenagem

A irrigação ocorre por Artérias Pancreaticoduodenais anterior, posterior e superior que são ramos da Artéria Gastroduodenal (Fig 60). Artérias pancreatioduodenais posterior, anterior inferior que são ramos Artéria Mesentérica Superior e Artéria Esplênica. A drenagem é realizada pelas Veias pancreáticas que tributam para a Porta (Fig 60).

Inervação

Realizada pelo Plexo Mesentérico Superior e Plexo Celíaco, responsáveis pela condução das fibras autônomas.

Figura 60: Vasos do Pâncreas

Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

FISIOLOGIA

Visão Geral do Sistema Digestório

O Sistema Digestório é resultado da complexa interação entre diversas estruturas, como órgãos, glândulas e até mesmo neurônios. Nessa perspectiva, a sua principal função é digerir os alimentos a componentes absorvíveis, de forma a serem aproveitados pelo metabolismo do corpo.

O Trato Gastrointestinal (TGI) se inicia na cavidade oral, percorre pela faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto e se encerra no ânus. Tais estruturas estão intimamente relacionadas a órgãos e glândulas acessórias, a saber: fígado, pâncreas, vesícula biliar e glândulas salivares. Em conjunto, esses elementos são

responsáveis por quatro tarefas fundamentais – digestão, motilidade, secreção e absorção – as quais serão discutidas adiante. Além disso, esse sistema é finamente regulado por uma rede nervosa própria, o Sistema Nervoso Entérico (SNE), associado ao Sistema Nervoso Autônomo, bem como a peptídeos hormonais, cujos papéis também serão descritos futuramente.

Em resumo, o Sistema Digestório é essencial para a manutenção das funções metabólicas, por meio do fornecimento de energia e de nutrientes, assim como é indispensável para o equilíbrio hidroeletrolítico, a partir da absorção de águas e íons. Por fim, também é importante para a eliminação de substâncias indesejadas mediante o processo de defecação.

Secreções do Sistema Gastrointestinal

O sistema digestivo é composto pelo trato digestório, por glândulas e órgãos que estão ligados a ele. As glândulas salivares, gástricas e o pâncreas exócrino liberam suas secreções na luz do trato digestivo, enquanto a secreção biliar é produzida pelos hepatócitos (localizados no fígado). Todas essas secreções contêm enzimas que quebram os carboidratos, gorduras e proteínas da comida, exceto a bile que possui função de emulsificar as gorduras (não possui característica enzimática). Elas são liberadas como soluções eletrolíticas, que ajudam a regular o pH e a tonicidade do conteúdo luminal. Ao longo de todo o trato digestivo existem células mucosas secretoras de muco, que ajudam a proteger e lubrificar a superfície epitelial contra as enzimas que fragmentam os alimentos. O muco é uma secreção espessa que contém água, eletrólitos, glicoproteína e polissacarídeos ligados à proteína, além de pequenas quantidades de bicarbonato que neutralizam os ácidos.

Os principais fatores que estimulam o sistema nervoso entérico são a distensão da parede do trato gastrointestinal e a reação química aos alimentos. Esses eventos desencadeiam reflexos que estimulam as células mucosas epiteliais e as glândulas profundas da parede do trato a aumentar suas secreções. Além disso, a secreção glandular do SGI também é estimulada pela atividade neural autônoma.

Quando o TGI é estimulado pelo sistema nervoso parassimpático, a produção de secreções glandulares é aumentada, principalmente na parte superior do trato, que é inervado pelos nervos glossofaríngeo e vago. As secreções do intestino delgado e dos primeiros dois terços do intestino grosso são desencadeadas por estímulos neurais e hormonais locais. Por outro lado, a estimulação simpática do TGI causa vasoconstrição, o que resulta na diminuição da produção de secreções.

No aparelho bucal, a principal secreção é a saliva, fluido responsável pela lubrificação do alimento, proteção da mucosa e dentes do atrito com os alimentos e facilitam o processo de deglutição. Algumas funções da saliva são: A gustação é um processo em que a

solubilização dos alimentos estimula as papilas gustativas que estão presentes na língua, essas estruturas possuem receptores sensoriais que respondem a diferentes sabores, como doce, salgado, azedo e amargo. A saliva desempenha um papel importante na regulação da temperatura dos alimentos, resfriando-os ou aquecendo-os antes de serem deglutidos.

Além disso, a salivação também tem um papel essencial na higienização da cavidade oral. Ela ajuda a remover os restos de alimentos que se alojam entre os dentes, prevenindo a formação de cáries e doenças periodontais. A umidade proporcionada pelo fluido salivar também facilita a fonação, o que torna a voz mais clara e audível. Outra função importante da saliva é a ação de tampão, resultante do pH alcalino da saliva. Esse pH protege a mucosa oral contra alimentos ácidos e os dentes contra os produtos ácidos resultantes da fermentação bacteriana, prevenindo a erosão do esmalte dentário. Durante as ânsias de vômito, a salivação é grandemente estimulada, para proteger a mucosa oral do conteúdo ácido proveniente do estômago.

Os núcleos salivatórios superior e inferior, situados entre o bulbo e a ponte no tronco cerebral, são os responsáveis por estimular as glândulas salivares, principalmente por meio de sinais parassimpáticos (a intensidade desses sinais também modulam o aumento ou diminuição da salivação). Esses sinais são ativados pela gustação e estímulos táteis provenientes da língua, cavidade oral e faringe quando entram em contato com o alimento e alcançam os núcleos salivatórios através dos nervos glossofaríngeos. Além disso, a área do apetite, que responde a sinais neurais das áreas do **paladar** e do **olfato** no córtex cerebral, também pode estimular ou inibir a salivação.

O estômago é o primeiro órgão após a cavidade oral e esôfago, possui funções digestivas, motoras e secretórias. Atualmente, existe uma discussão que afirma que o estômago não é um órgão essencial, já que indivíduos que passaram pelo processo de gastrectomia (remoção de parte do estômago ou o órgão inteiro) conseguem manter uma qualidade de vida e nutrição adequados.

A parede gastrointestinal possui estrutura histológica complexa e será abordada com mais detalhes na histologia, para a fisiologia destacam-se duas regiões: A região oxíntica rica em células parietais que secretam HCl e fator intrínseco, região antropilórica, que possui as células principais (secretoras de pepsinogênio) e a região de células endócrinas que secretam a somatostatina e gastrina.

O suco gástrico é secretado devido aos estímulos da gustação, visuais, olfativos em alguns casos o auditivo (quando escuta algum som relacionado com alguma refeição, por exemplo nas escolas integrais geralmente o último sinal é o que indica que é a hora do almoço). Alguns componentes do suco gástrico terão suas funções descritas abaixo:

- HCl: É um ácido secretado em grande quantidade no estômago e responsável por diminuir o Ph da faixa de 4 a 6 para 1 e 2, aproximadamente. Essa queda brusca do Ph estimula a liberação de pepsinogênio e, consequentemente, a sua conversão em pepsina.

- Pepsinogênio: É uma pró-enzima que sofre hidrólise no estômago e é responsável por quebrar as cadeias polipeptídicas das proteínas.

- Lipase gástrica: liberada na forma ativa e responsável pela quebra de triacilgliceróis.

- Muco: O muco é importante para a defesa da parede gástrica contra a ação do HCl e pepsina, quando existe algum problema na produção desta substância ocorre as úlceras gástricas e gastrites.

- Gastrina: secretada pelas células G, estimula diretamente a secreção de HCl pelas células parietais.

- Somatostatina: Atua inibindo a secreção de HCl.

- Histamina: responsável por estimular as células parietais.

- Fator intrínseco: é uma glicoproteína necessária para a absorção de vitamina B_{12} no Íleo é a secreção mais essencial do suco gástrico, a sua ausência gera um quadro de anemia megaloblástica.

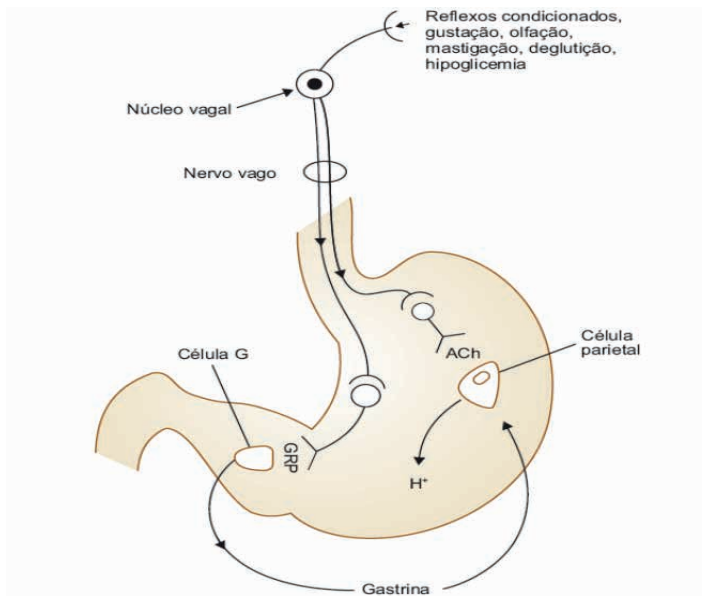
→ Fase cefálica da secreção gástrica

Antes de comer, a fase cefálica da digestão gástrica pode ser iniciada por reflexos condicionados. Esses reflexos podem ser desencadeados tanto antes da ingestão quanto após o alimento estar na boca. A secreção ácida durante a fase digestiva é em grande parte resultado da fase cefálica, contribuindo com cerca de 30% do total. Estímulos olfatórios, visuais, auditivos, psicológicos e hipoglicemia podem desencadear reflexos pavlovianos que ativam o centro motor do nervo vago na medula oblonga. Isso leva a impulsos nervosos enviados ao estômago. Durante a alimentação, a mastigação estimula os quimio e mecanorreceptores na mucosa oral, enquanto a deglutição estimula os receptores na faringe. Durante a deglutição, ocorre o relaxamento receptivo na região fúndica do estômago, permitindo o armazenamento do alimento sem aumento da pressão intragástrica. O nervo vago medeia esse relaxamento receptivo gástrico. Dependendo de sua composição, o alimento pode permanecer no fundo gástrico por cerca de 1 a 1,5 horas.

A vagotomia (corte de ramos específicos do nervo Vago) resulta na abolição da secreção da fase cefálica, indicando que o nervo vago é a via neural eferente responsável por essa fase. O nervo vago exerce cinco ações distintas no estômago (Fig. 61):

- Primeiro as fibras eferentes realizam sinapses nos plexos intramurais, onde se originam as fibras pós-ganglionares colinérgicas. A acetilcolina (ACh) se liga aos receptores muscarínicos nas células parietais, estimulando diretamente a secreção de ácido clorídrico (HCl).
- Segundo: a ACh estimula as células enterocromafins a secretarem histamina, que se liga aos receptores H2 nas células parietais, potencializando o efeito da ACh nessas células e aumentando a secreção de HCl.
- Terceiro: as fibras vagais peptidérgicas liberam o peptídeo liberador de gastrina (GRP), que se liga aos receptores das células G, estimulando a secreção de gastrina. A gastrina, por sua vez, estimula as células parietais via sistema circulatório.

- Quarto: a gastrina também se liga aos receptores das células enterocromafins, estimulando a secreção de histamina.
- Quinto: tanto no antro como no corpo gástrico, o nervo vago colinérgico inibe as células D que secretam somatostatina, o que remove o efeito inibitório dessa substância sobre as células G.

Figura 61: Mecanismos neuro-hormonais reguladores da fase cefálica da secreção gástrica.

Legenda: ACh: acetilcolina; GRP: peptídeo liberador de gastrina

Fonte: *CURI, RUI; ARAUJO FILHO, Joaquim Procópio de. Fisiologia básica, 2a Edição .*

→ Fase gástrica

Durante a fase gástrica, quando o alimento alcança o estômago, ocorrem reflexos vagovagais e intramurais, bem como ações hormonais e parácrinas. Essa fase desempenha um papel fundamental na secreção gástrica, contribuindo com 50 a 60% do total de secreção durante o processo digestivo. Os estímulos que desencadeiam essa fase são a distensão da parede gástrica e a ação química do alimento sobre o estômago. A estimulação dos mecano e quimiorreceptores inicia reflexos longos vagovagais e intramurais.

Durante essa fase, as células G são estimuladas por peptídeos e aminoácidos presentes na luz gástrica, sendo a fenilalanina e o triptofano os aminoácidos mais potentes. Proteínas intactas não possuem efeito estimulante. É importante ressaltar que essa estimulação não é inibida por vagotomia, isso indica que as células G antrais secretam gastrina em resposta a estímulos provenientes tanto da luz gástrica quanto da região basolateral. Essas células G são consideradas células endócrinas do tipo

aberto, apresentando microvilosidades em sua superfície luminal. Além dos peptídeos e aminoácidos, outros estímulos para a secreção das células G são componentes de bebidas alcoólicas, como vinho e cerveja, existem controvérsias quanto ao efeito do álcool na secreção de ácido clorídrico (HCl) em humanos. A cafeína estimula diretamente as células parietais, já o cálcio (Ca2+) estimula as células parietais em conjunto com as células G. Durante essa fase, o pH dentro do estômago diminui, o que estimula as células D antrais a secretarem somatostatina, uma substância que inibe as células G, o que gera a diminuição da secreção de HCl.

→ Fase intestinal

Inicialmente, ocorre uma estimulação da secreção gástrica e, em seguida, uma inibição, essa fase depende da chegada do quimo no intestino delgado. Os reflexos enterogástricos estimulam tanto as células parietais quanto as células G presentes no duodeno. As células produtoras de gastrina na mucosa duodenal e jejuno são diretamente estimuladas pelos produtos da digestão proteica. Embora o mecanismo exato ainda não esteja claro, os aminoácidos absorvidos no intestino delgado também estimulam a secreção ácida. A presença de conteúdo ácido no duodeno leva à estimulação das células S, que secretam secretina. Além de contrair o piloro e retardar o esvaziamento gástrico, a secretina inibe a secreção ácida por meio de três mecanismos:

1) inibição direta das células parietais;
2) redução da secreção de gastrina, inibindo as células G;
3) estimulação da secreção de somatostatina.

A presença de ácido no duodeno também desencadeia reflexos neurais que inibem a secreção das células parietais, embora os detalhes desses mecanismos ainda não sejam completamente compreendidos. Soluções hipertônicas no duodeno não apenas retardam a velocidade de esvaziamento gástrico, mas também inibem a secreção das células parietais. Os produtos resultantes da hidrólise lipídica no duodeno estimulam a liberação do peptídeo inibidor gástrico (GIP), também conhecido como peptídeo insulinotrópico dependente de glicose. Esse hormônio gastrointestinal, secretado pelas células K presentes no duodeno e jejuno, inibe diretamente as células parietais e, indiretamente, a secreção de gastrina.

A secreção da CCK é estimulada pelos produtos da hidrólise lipídica e proteica no duodeno, sendo secretada pelas células I do intestino delgado. Esse hormônio não apenas contrai o piloro, mas também inibe a secreção ácida das células parietais. Além disso, outras substâncias inibitórias da secreção gástrica, conhecidas como enterogastronas, são secretadas no intestino delgado. A neurotensina é secretada por células endócrinas no íleo, o peptídeo YY é secretado por células endócrinas no íleo e cólon, e a somatostatina é secretada pelas células D no duodeno e nas ilhotas pancreáticas. Os reflexos neurais

enterogástricos, desencadeados pela presença de ácido no duodeno, diminuem a secreção gástrica. Algumas condições podem levar à inibição da secreção de muco e bicarbonato pelas células mucosas gástricas, a infecção causada pela bactéria Helicobacter pylori gera danos à camada mucosa, resultando na formação de úlcera gástrica.

→ Secreção exócrina do pâncreas

O pâncreas é uma glândula mista que secreta substâncias de forma endócrina e exócrina. A secreção endócrina é produzida nas ilhotas de Langerhans, que representam apenas 2% do peso da glândula pancreática. Por outro lado, a secreção exócrina é composta por dois componentes: o aquoso e o proteico. O componente aquoso, com volume aproximado de 1 litro por dia, é isotônico em relação ao plasma e contém uma concentração de bicarbonato maior do que a encontrada no plasma. Sua função é neutralizar o quimo ácido proveniente do estômago no duodeno, sendo secretado pelas células dos ductos excretores. Já o componente protéico é composto por diversas proteínas e precursores de enzimas digestivas chamados de zimogênios, sendo secretado pelas células acinares. A fase aquosa dessa secreção é de pequeno volume e apresenta concentrações iônicas e tonicidade semelhantes às do plasma. Essa é a secreção primária, também conhecida como secreção acinar, e é modificada pelas células epiteliais dos ductos excretores. Portanto, a secreção pancreática exócrina é um produto resultante da combinação da secreção de duas populações de células, as acinares e as dos ductos.

→ Secretina

A principal estimuladora da secreção aquosa isotônica de Bicarbonato de sódio, que neutraliza o quimo gástrico no duodeno, é a secretina. A secreção aquosa do pâncreas tem um volume de 1 a 1,5 litros por dia e é produzida pelas células dos ductos extralobulares. Inicialmente, a secreção primária ou espontânea no ácino apresenta concentrações iônicas semelhantes às do plasma e é ligeiramente hipertônica em relação a ele. A medida que flui para os ductos extralobulares, especialmente nas porções proximais, a secretina estimula a secreção de Na^+, K^+ e HCO_3^-, resultando em concentrações superiores às encontradas no plasma, o que neutraliza o bolo alimentar ácido presente no lúmen intestinal.

→ Outras enzimas do pâncreas

O pâncreas é conhecido por ser o órgão com a taxa mais alta de síntese e secreção de proteínas no corpo. Entre as enzimas proteolíticas mais importantes produzidas pelo pâncreas estão a tripsina, a quimiotripsina e as carboxipeptidases, que são liberadas no intestino na forma de proenzimas inativas. No intestino delgado, uma enzima chamada enteropeptidase, presente na borda em escova, ativa o tripsinogênio e o converte em tripsina. A tripsina possui um efeito autocatalítico e ativa as outras proteases pancreáticas. As carboxipeptidases, por sua vez, são exopeptidases que hidrolisam as extremidades dos

oligopeptídeos que contém ácidos carboxílicos, resultando na formação de aminoácidos livres. Além das enzimas proteolíticas, o pâncreas também secreta ribonucleases e desoxirribonucleases, responsáveis pela degradação do DNA.

No duodeno, são liberadas as enzimas lipolíticas, incluindo a lipase pancreática, a colesterol-éster-hidrolase e as fosfolipases A2. A lipase e a colesterol-esterase são secretadas em suas formas ativas. Elas desempenham um papel importante na quebra de triacilgliceróis e ésteres de colesterol, resultando na formação de glicerol, ácidos graxos livres, diglicerídeos (DAGs) e colesterol. Já as fosfolipases do tipo A2 são liberadas no duodeno como pró-enzimas e possuem especificidade para a hidrólise de fosfolipídios.

→ Secreção biliar

Durante os períodos digestivos, a bile (substância produzida pelo fígado nos hepatócitos) desempenha um papel essencial na digestão e absorção de gorduras, sendo liberada no duodeno através do ducto biliar comum. Sua liberação é estimulada pela presença dos produtos resultantes da quebra de lipídios no duodeno. Embora a bile não possui enzimas digestivas, sua função na digestão e absorção de lipídios são muito importantes. Ela age como um agente detergente sobre as gorduras suspensas no fluido aquoso do intestino, formando micelas que reduzem a tensão superficial das gotículas de gordura, promovendo sua quebra e formando gotículas menores em um processo chamado emulsificação. A emulsificação aumenta a área de superfície das gorduras, tornando-as mais acessíveis às enzimas lipolíticas liberadas pelo pâncreas. Além disso, os produtos da hidrólise lipídica se incorporam às micelas formadas pelos sais biliares, sendo transportados pelas micelas através da camada de água que cobre a superfície dos enterócitos no intestino delgado. Dessa forma, a bile não apenas desempenha um papel crucial na digestão de lipídios, mas também é necessária para a absorção dos produtos resultantes dessa digestão.

Tabela 01: Principais hormônios do Trato Gastrointestinal

HORMÔNIO	AÇÕES	CÉLULA QUE PRODUZ E LOCALIZAÇÃO NO TRATO GASTROINTESTINAL
Motilina	Atua no músculo liso gástrico intestinal e tem como principal efeito a motilidade do trato gastrointestinal.	Células M – Intestino Delgado Secretada durante o Jejum
GIP (peptídeo inibitório gástrico)	Atua na célula Beta pancreática, estimula a liberação de INSULINA e diminui o esvaziamento gástrico. Inibe a secreção de ácido clorídrico.	Células K – Intestino Delgado
CCK (Colecistocinina)	Estimula a secreção de enzimas pancreáticas, bicarbonato e aumento da secreção biliar. Estimula o crescimento do pâncreas exócrino. Inibição do apetite e do esvaziamento gástrico.	Intestino Delgado (Duodeno, Jejuno e íleo)
Secretina	Estimula a secreção de bicarbonato, a contração biliar, inibe a ação da gastrina e estimula a secreção de CCK.	Células S da mucosa do intestino delgado
Urogastrina	Inibe a secreção de ácido e enzimas digestivas (células parietais e as células principais do estômago). Inibe a motilidade do estômago.	Glândula de Brunner – Duodeno
Grelina	Liberado quando o estômago está vazio. Estimula a sensação de fome. Estimula a motilidade do trato gastrointestinal.	Células do fundo do estômago
Somatostatina	Inibe a secreção de Gastrina, VIP, Motilina, Secretina, GIP. Inibe a secreção e motilidade gastrointestinal. Ação parácrina e endócrina.	Células D pancreáticas e células da mucosa intestinal.
Gastrina	Estimula as células parietais a liberarem HCl e crescimento da mucosa.	G - estômago
VIP (peptídeo intestinal vasoativo)	Eliminação de água e íons. Relaxamento da musculatura do Trato gastrointestinal.	Neurônios vipérgicos.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO HORMONAL

O principal mecanismo é a retroalimentação, seja ela positiva ou negativa. Porém, a interação com o SNC e seus ramos autonômicos (sistema nervoso autônomo e sistema nervoso entérico) e o sistema imunológico podem modular as respostas endócrinas. Essa complexa interação gera variações periódicas à liberação dos hormônios, de acordo com fatores como o estado de desenvolvimento, idade do indivíduo e estágios do sono.

MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

Todo tubo digestório possui musculatura lisa,sendo que toda a sua atividade motora é autônoma. Ele manifesta grande diversidade de comportamento motor em seus vários segmentos e, ainda que a motilidade seja autônoma, ela exibe coordenação e padrões típicos, segundo o órgão e as circunstâncias.

BASES CELULARES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

O trato gastrointestinal é composto por um conjunto de camadas, sendo elas a camada mucosa, submucosa, muscular e serosa. A camada muscular corresponde a mais espessa e ela é composta por células musculares lisas dispostas ortogonalmente, em quase toda sua extensão, com exceção do terço superior do esôfago humano. A musculatura circular, é a mais interna e possui disposição circunferencial, dado que quando ela retrai, leva a contração anelar em cada segmento. A musculatura longitudinal,por sua vez, é mais delgada e forma uma túnica que continua ao longo de todo tubo digestório. A sua contratilidade provoca alterações no comprimento da víscera. Ambas as camadas, longitudinal e circular, são separadas pelo plexo mioentérico, enquanto que o plexo submucoso separa a camada circular da muscular da mucosa.

O músculo liso possui flutuações espontâneas e periódicas em seu potencial de ação. Esse evento é conhecido como ritmo elétrico básico ou ondas lentas, dado que, caso essas flutuações excedam o potencial limiar, ocorre a oscilação rápida no potencial de ação, possibilitando a contração do músculo liso. As ondas lentas são as responsáveis pela modulação do ritmo e da frequência das contrações e acredita-se que essas ondas são pelas células intersticiais de Cajal no plexo mioentérico.

A regulação da motilidade gastrintestinal é feita por hormônios e neurotransmissores, que agem sobre o número de oscilações do potencial de ação e a tensão gerada pelo miócito. A norepinefrina,por exemplo, enfraquece o potencial de ação, enquanto que a acetilcolina as intensifica.

REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

O trato gastrointestinal recebe simultaneamente, alimentos sólidos, líquidos e gasosos, de modo que isso faz com o que o conteúdo estomacal siga o sentido oroanal, ainda que haja até retropulsão. Toda a coordenação do trato gastrointestinal se deve a inervação intrínseca e extrínseca, além dos diversos hormônios disponíveis. O TGI corresponde ao principal órgão endócrino, apresentando genes para mais de 30 hormônios que agem sobre a motilidade do tubo digestivo.

O sistema digestório dispõe de uma elevada quantidade de neurônios, sendo que os corpos celulares desses neurônios entéricos formam gânglios nos plexos intramurais, submucoso e mioentérico. O plexo mioentérico supre ao longo de todo TGI, inervação motora a camada circular e longitudinal, assim também como secretomotora à mucosa. O plexo submucoso, se concentra no intestino delgado e realiza a inervação de pâncreas, vasos sanguíneos da mucosa, epitélio glandular, muscular da mucosa e células linfóides. O sistema nervoso do TGI é composto por ramos simpático, parassimpático e entérico.

A neurotransmissão entérica é mediada por uma grande diversidade de agentes excitatórios e inibitórios, enquanto que a inervação simpática direta do músculo liso é escassa, porém, a estimulação vagal é responsável pela dilatação da porção proximal do estômago.

MASTIGAÇÃO

A mastigação é iniciada com a ingestão de alimentos sólidos. A satisfação de comer está intimamente relacionada à estimulação do epitélio olfatório e das papilas gustativas, e essas estruturas também atuam promovendo a ativação da fase cefálica da digestão. A presença de comida também desencadeia a secreção reflexa da saliva, que ao se misturar com o bolo alimentar altera sua consistência que passa a ser mais macia, de maneira que o volume do bolo alimentar é diminuído, facilitando o processo de deglutição.

Ainda que a mastigação seja um ato voluntário, ela também possui natureza reflexa e ela envolve a ativação conjunta de músculos estriados da mandíbula, bochecha, língua e é coordenada pelo nervo trigêmeo.

DEGLUTIÇÃO

Embora a deglutição seja um ato voluntário ela progride de forma autônoma e sem interrupção. E apesar do ato de engolir aparentar ser um ato simples, é extremamente coordenado e é de suma importância, sobretudo, devido ao risco de aspiração pulmonar. Na maior parte das vezes, ela é iniciada de maneira inconsciente e, inclusive, pode ocorrer durante o sono, dado que o ato de engolir não é dependente da ingestão.

O ato de engolir é descrito em etapas, já que a depender da localização do bolo alimentar no trânsito intestinal, tem se ativação de diferentes estruturas e mecanismos do sistema digestivo. As etapas são as fases orofaringiana e esofagiana.

Na fase orofaringiana, tem se participação da língua e do músculo milo-hióideo, que agem empurrando o alimento contra o palato duro e em direção a faringe, respectivamente. O bolo alimentar passa da boca para a faringe de forma rápida e involuntária, vide que durante esse processo são inibidos a inspiração e o reflexo das náuseas por alguns instantes.

Durante a fase esofágica, ocorre a passagem do alimento do esôfago para o estômago. Inicialmente, entre as deglutições a entrada do esofâgo está obstruida pelo esfíncter esofágico superior, que na presença do bolo alimentar relaxa, permitindo sua passagem e, posteriormente contrai-se novamente. Na porção mais distal do esôfago, encontra-se o esfíncter esofágico inferior, que em conjunto com o diafragma crural forma uma zona de alta pressão conhecida como junção esofagogástrica. Após a deglutição, a pressão dessa região diminui, e assim permanece até que a onda peristáltica atinja o esofágo distal, possibilitando a passagem do alimento do bolo alimentar para o estômago. Anteriormente, acreditava-se que o refluxo gastroesofágico era decorrente de fraca pressão no esfíncter esofagiano inferior ,porém, a maioria dos episódios de refluxo gastroesofágico é decorrente do relaxamento transitório do esfíncter esofagiano inferior e do diafragma crural .

A ação da gravidade favorece o trânsito esofágico, porém, o esvaziamento desse órgão se deve à motilidade do tipo peristáltica. O peristaltismo se subdivide em primário e secundário. A primária é iniciada com a deglutição, enquanto que a secundária é desencadeada pela distensão mecânica ou acidez da mucosa esofagiana .

REGULAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO E DA PERISTALSE

A estimulação do nervo laríngeo desencadeia a deglutição, implicando em excitação e inibição coordenada de 25 pares de músculos. A coordenação e o ritmo da deglutição são determinados pelo centro gerador de padrão, que age estimulando receptores na boca e na faringe.

A ação sequenciada da peristalse é mediada pela ação neural. O terço superior do esofâgo possui fibras estriadas que são inervadas pelos nervos glossofaríngeo e vago, que terminam em placas motoras e possuem ação contrátil sob esta porção. O terço distal é inervado pelo plexo mioentérico em seus dois terços inferiores, que apresenta atividade excitatória e inibitória modulada por fibras vagais colinérgicas.

MOTILIDADE GÁSTRICA

O estômago além de servir como reservatório momentâneo de alimentos, também mistura as secreções gástricas ao alimento ingerido, assim também como realiza a sua trituração. Por último, o quimo segue para o intestino delgado com taxas que permitem sua digestão e absorção ótimas .

Diante das refeições, ocorre a abertura do esfíncter esofagiano inferior, assim também como uma breve dilatação do estômago proximal (relaxamento receptivo) simultaneamente, que é seguida pela distensão das paredes das vísceras devido ao volume que foi ingerido. Dessa forma, o fundo e o corpo gástrico armazenam alimentos em camadas conforme a densidade. As fibras elásticas presentes na musculatura lisa facilitam o processo de distensão gástrica, porém, o aumento da complacência gástrica se deve principalmente à inibição reflexa por via vasovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo. Além disso, a liberação dos hormônios secretina, CCK e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) também contribuem para com o relaxamento .

No estômago há a formação de um potencial de membrana que se torna mais eletronegativo, desde o corpo gástrico até o piloro. À medida que as contrações seguem em direção ao piloro, elas passam a ser mais fortes e rápidas. O terço superior do estômago e a curvatura do estômago possuem células marca-passo, que geram o ritmo elétrico básico. Os potenciais de ação são acentuados pela estimulação vagal, enquanto que a estimulação simpática os enfraquece .

A composição do alimento é determinante no processo de dissipação do quimo pelo estômago, tendo em vista que os líquidos são digeridos mais rapidamente do que os sólidos. O esvaziamento gástrico de componentes líquidos é extremamente influenciado pelas suas propriedades, isto porque a eliminação de soluções depende de fatores como viscosidade, osmolaridade, acidez e teor de ácido graxo, dado que a velocidade de efluxo de refeições líquidas ingeridas é diretamente proporcional a baixa viscosidade ,enquanto que em relação aos demais fatores existe uma associação exponencial e inversamente proporcional, ou seja, soluções com elevado teor de triglicerídeos, baixo pH e osmolaridade aumentada, são eliminados mais lentamente.

Por outro lado, o esvaziamento de sólidos é vinculada a ação da parte distal do estômago ,vide que ela envolve quase somente a trituração. Nessa porção, ocorre a geração de ondas de contração pelas células marca-passo. As contrações antrais impulsionam o quimo em direção ao piloro e promovem o atritamento do conteúdo alimentar, de maneira que este passa a se apresentar mais fragmentado. O piloro só permite a passagem componentes extremamente pequenos, enquanto que as maiores são retidas e empurradas de volta para o corpo gástrico. Dessa forma, as refeições sólidas ingeridas só são esvaziadas após estarem suficientemente solubilizadas. A motilidade do estômago distal é responsável por expelir o quimo para o intestino delgado .

REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GÁSTRICA

A motilidade é afetada por vários mecanismos neurais e humorais. A liberação de gastrina devido à distensão da víscera pelo alimento, por exemplo, intensifica a força das contrações e aumenta a mistura do quimo. O esvaziamento gástrico é um processo regulado, de maneira que isso possibilita que o intestino delgado processe completamente a digestão e absorção do quimo.

A denervação extrínseca do estômago leva ao desaparecimento da motilidade. Os nervos vagais desempenham um papel fundamental na motilidade gástrica, visto que a estimulação das fibras vagais desencadeia contrações no fundo e antro gástrico, por meio de mediadores não adrenérgicos não colinérgicos, VIP ou NOérgicos. As fibras simpáticas através da liberação de norepinefrina realizam ação inibitória sobre a motilidade. O comportamento autônomo da motilidade é devido a atividade dos plexos mucoso e mioentérico e também a propriedade de contração da musculatura lisa ao ser distendida (Reflexo miogênico).

O esvaziamento gástrico depende das condições do duodeno, tendo em vista que o duodeno apresenta vários receptores em sua mucosa, que são capazes de ativar mecanismos inibitórios do esvaziamento gástrico. Além disso, a presença de lipídeos no duodeno, desencadeia a dilatação do estômago proximal e redução da amplitude e frequência das contrações, sendo que esses eventos concorrem na redução do esvaziamento gástrico.

VÔMITO

O vômito é tido como sendo um comportamento protetor, uma vez que age na eliminação de substâncias potencialmente nocivas. Esse reflexo primitivo, consiste na expulsão forçada e repentina do conteúdo gástrico, dado que, ele possui ativação autonômica e é precedido por náuseas e eructação. Durante o vômito, a respiração é interrompida por alguns instantes e a força para expulsão advém, principalmente, da contração da musculatura abdominal. Nesse processo, é observado a peristalse reversa, que corresponde a flacidez generalizada do estômago e contração do duodeno, sendo que esses acontecimentos culminam na inversão do gradiente normal de pressão intraluminal. Por fim, o diafragma e a parede abdominal contraem-se, enquanto o esfíncter esofagiano inferior e o piloro contrai, levando ao aumento da pressão intraluminal e expulsão do conteúdo gástrico .

MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

No duodeno ocorre a maior parte da digestão e devido a eficiente absorção e digestão pouco conteúdo fica nos segmento íleo e jejuno .Assim como o estômago, o intestino delgado também possui motilidade desencadeada pela presença do ritmo elétrico básico gerado pelas células marca-passo. As ondas lentas são formadas na região do bulbo duodenal e se propagam em direção longitudinal e radial, dado que essas flutuações são acompanhadas por potenciais de ação, que desencadeiam as contrações. A frequência do ritmo elétrico básico se mantém constante em situações de normalidade no intestino delgado, porém a estimulação vagal aumenta a intensidade da onda lenta e a contração intestinal, enquanto que a atividade simpática os diminui ou anula. Os efeitos excitatórios se devem à ação da acetilcolina e norepinefrina que, respectivamente, aumentam o número de espículas e a intensidade da força das contrações.

PADRÕES DE MOTILIDADE INTESTINAL

Conforme o alimento deixa o lúmen, a atividade secretora e motora do sistema gastrintestinal retorna às condições basais .Durante esse processo as contrações do intestino delgado são interrompidas até que se inicie o complexo motor migratório, que corresponde a uma atividade cíclica que segue desde o estômago até o íleo. O ciclo dura cerca de 1,5 a 2 horas e percorre o tubo digestivo até o íleo, sendo que após a chegada outro ciclo se inicia. O complexo motor migratório varre o conteúdo intestinal em direção ao colón, de maneira que isso promove a remoção de resíduos intestinais. Com a ingestão de alimentos o CMM é interrompido e as contrações dos segmentos passam a prevalecer.

REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

Após a alimentação, ocorre a liberação de vários hormônios no TGI que agem de maneira significativa sobre a motilidade intestinal. A motilina é um peptídeo liberado devido à alcalinização do intestino delgado, sendo que ele induz de modo precoce o CMM.

O início do peristaltismo é decorrente de estimulação mecânica pelo conteúdo luminal. Primeiramente, o reflexo peristáltico ocasiona a contração da musculatura longitudinal que promove o encurtamento do intestino distendido e ,subsequentemente, tem se a contração da musculatura circular. A peristalse percorre o intestino delgado causando dois tipos de efeitos, dilatação seguida de retração, que movem o conteúdo intestinal em direção aboral.

SISTEMA BILIAR

A bile é produzida pelos hepatócitos e secretada nos canalículos biliares. O volume de bile que chega ao duodeno é ínfimo, de maneira que ela passa a ficar acumulada na vesícula. A resistência ao fluxo biliar no intestino delgado é devido a presença de um esfíncter, sendo necessário elevada pressão para promover a passagem da bile para o intestino delgado.

No período prandial, ocorre a liberação de conteúdo vesicular, por meio de uma série de contrações. O esfíncter e a vesícula agem de forma sincronizada, tendo em vista que quando um relaxa o outro contrai, e ambos sofrem ação do mesmo hormônio, CCK. A bile liberada no duodeno auxilia nos processos de digestão de lipídeos dentre outros efeitos, a interrupção da liberação se dá, por meio, da interrupção das contrações intestinais.

A contração da vesícula biliar tem como via eferente o nervo vago e se inicia na fase cefálica da digestão. A liberação de colecistocinina, devido a estimulação da mucosa intestinal, desencadeia a contração da vesícula biliar

MOTILIDADE DO CÓLON E DEFECAÇÃO

O colón age como reservatório temporário de vários resíduos e também age na extração de água, sais minerais e água. Ele também abriga microorganismos importantes para a síntese de fatores nutricionais como vitamina K e complexo B.

Nos três últimos centímetros do íleo terminal encontra-se o esfíncter ileocecal, que corresponde a uma espessa camada muscular, sendo que nessa porção tem se uma zona de pressão intraluminal maior que a do íleo e do ceco. A distensão do íleo dilata esse esfíncter, enquanto que a distensão do ceco o contraí. O comportamento motor dessa região é melhor compreendida com a implementação de balões no intestino.

MOVIMENTOS DO CÓLON

O intestino grosso também manifesta ritmo elétrico básico e movimentos intensos, principalmente durante o despertar e a alimentação. As haustrações são movimentos do intestino que viram o alimento, fazendo com que a parte que não estava em contato com as paredes intestinais passem a ficar em contato e assim ajudar os nutrientes a serem absorvidos. Analgésicos opióides e antiácidos à base de alumínio diminuem a frequência desses movimentos. Eventualmente, ocorre a contração do cólon proximal, que empurra o conteúdo intestinal para o cólon distal, de forma que os materiais fecais se acumulam na porção sigmóide.

Ainda que o ato de defecar ocorra de forma autônoma, ele é sujeito a modulação voluntária. A dilatação dos músculos lisos do cólon distal e do esfincter anal interno depende do plexo intramural, enquanto que o esfincter anal externo que é dotado de musculatura estriada, relaxa-se voluntariamente. O relaxamento do músculo puborretal leva a retificação

do canal, auxiliando a impedir o prolapso retal e anal. A ingestão de fibras vegetais favorece a propulsão do bolo fecal, tendo em vista que o aumento da distensão do cólon estimula mecanorreceptores. Além disso, a retenção de água pelos polissacarídeos, concorre no amolecimento das fezes, tornando a sua passagem mais suave.

REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO CÓLON

O comportamento motor do colón é extremamente influenciado pelo SNC, sobretudo nas situações de estresse. Isso porque, estímulos estressantes intensificam a atividade mioelétrica do cólon e do reto, de maneira que isso concorre em uma abreviação do trânsito intestinal, despertando o desejo de evacuar.

O cólon proximal é provido de autonomia e atua de maneira normal, mesmo após a denervação vagal. Os movimentos desta porção são desencadeados, principalmente, pela distensão do cólon, porém, também podem ser iniciados devido a reflexos, como ocorre após a entrada de alimento no estômago e no duodeno. Esses reflexos, são mais vigorosos após a ingestão de uma elevada quantidade de alimentos e são seguidos frequentemente pelo desejo de evacuar .

O cólon distal é mais dependente da inervação extrínseca, uma vez que o processo de desnervação inibe a motilidade dessa porção. E ainda que o ato de defecar seja voluntário, lesões na região torácica da medula espinhal não inibem a defecação, todavia esse passa a ser executado sem controle voluntário. A medula sacral é a região responsável pelo controle do reflexo da defecação, e lesões nesse segmento fazem com que o ato de defecar passe a ser feito de modo imperfeito.

A distensão retal induz impulsos que seguem pelas fibras aferentes dos nervos pélvicos até a medula sacral, de onde parte impulsos parassimpáticos para o cólon distal e esfíncter. O nervo pélvico também provê fibras eferentes para o cólon distal e o esfincter anal interno, enquanto que o esfincter anal externo é inervado pelo nervo pudendo. Dessa forma, a estimulação parassimpática fortalece o fraco reflexo de defecar.

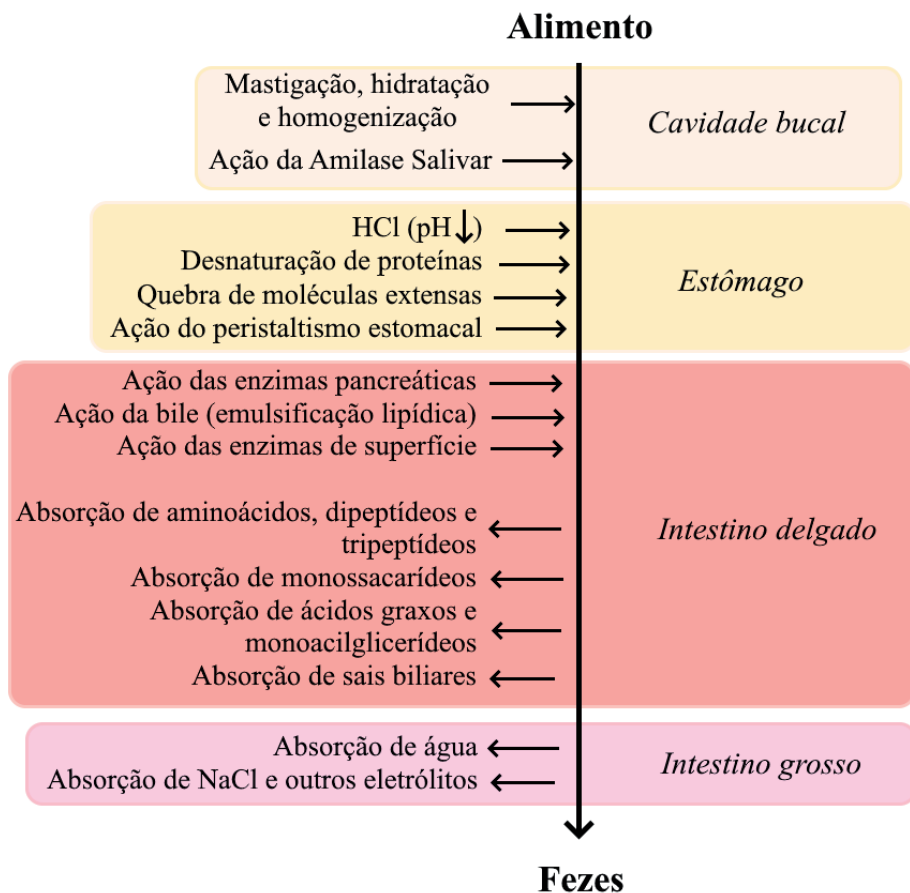
A liberação de acetilcolina e substância P pelos nervos intrínsecos estimula a motilidade do cólon, enquanto que a liberação de VIP ou NO pelos nervos extrínsecos, inibe a motilidade.

Introdução geral à digestão

A digestão consiste em uma série de processos físicos, químicos e biológicos que ocorrem no **trato digestivo** (Cavidade oral e faringe, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus)**,** com o auxílio de diversos **órgãos acessórios** (Glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e pâncreas), com o intuito de **processar, digerir e absorver nutrientes essenciais para o correto funcionamento do organismo.** Esses nutrientes podem ser categorizados de maneira simplificada em três categorias:

- **Carboidratos**: **monossacarídeos** (glicose, frutose…), **dissacarídeos** (sacarose, lactose, maltose…) e **polissacarídeos** (amido, glicogênio…). Os carboidratos consistem em fonte importantíssima de energia para os processos metabólicos do organismo, além de apresentarem diversas outras funções.
- **Proteínas e aminoácidos,** na forma de **proteínas, polipeptídeos, tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos livres.** As proteínas desempenham funções diversas no corpo humano, sendo o bloco fundamental para a estruturação das células e tecidos, realizando transporte de substâncias, catalisando reações químicas, participando da resposta imunológica, dentre outras funções.
- **Lipídios,** na forma de **triacilglicerídeos, ácidos graxos, colesterol**, dentre outros. Os lipídios são uma importante fonte de energia, principalmente para tecidos como o coração, além de servirem como armazenamento energético, como isolante térmico e como substrato para a formação de alguns hormônios, como os hormônios esteróides. Por fim, são constituintes vitais da membrana plasmática de todas as células corporais.

De uma maneira geral, a digestão ocorre em “fases” durante o trajeto do alimento pelo trato gastrointestinal. Nesses fases, ocorrem diversos processos que vão, simplificadamente, reduzindo o tamanho das moléculas do alimento consumido, além de transformá-las em formas que possam ser absorvidas pela mucosa intestinal. É possível sistematizar a digestão da seguinte forma (Fig.62):

Figura 62: Esquematização dos principais processos da digestão.

Fonte: Elaboração própria.

Em relação aos órgãos que participam da digestão, eles apresentam certas características e peculiaridades que os especializam na realização de certos processos bioquímicos:

Boca, cavidade bucal e arcada dentária: Além de logicamente servir como porta de entrada para todo o trato gastrointestinal, é na cavidade bucal que ocorre o processo da mastigação, onde o alimento é mecanicamente triturado e homogeneizado a fim de possibilitar seu trânsito pelo TGI e facilitar a ação de enzimas (já que, com a trituração, a área de superfície disponível para a ação das mesmas aumenta consideravelmente). Além disso, o alimento é misturado com a saliva, que hidrata o alimento (lubrificando-o) e o expõe à ação da primeira enzima digestiva: a amilase salivar, produzida pelas glândulas salivares, que já começa a agir contra polissacarídeos presentes no alimento consumido.

Estômago: Após passar pelo esôfago, o alimento chega ao estômago. No estômago, ocorre a liberação de ácido clorídrico, que reduz o pH do seu lúmen. Além disso, são secretadas enzimas, sendo a principal o pepsinogênio, que será convertido em pepsina e agirá sobre proteínas. Além disso, o estômago participa da liberação de vários hormônios e substâncias que regulam o processo de digestão. No estômago, ocorre a quebra de grandes moléculas proteicas e lipídicas, tanto pelo baixo pH, quanto pela ação da pepsina e pelos seus movimentos peristálticos. Por fim, o estômago age como importante armazenamento de alimentos que serão posteriormente enviados ao intestino delgado. No entanto, o estômago não é estritamente necessário para o processo de digestão, apenas o facilita e acelera.

Intestino delgado: O intestino delgado é o principal sítio dos processos digestivos. No seu interior, há a presença de inúmeras enzimas, que podem estar aderidas à mucosa intestinal (enzimas de superfície de enterócitos, que não sofrem ação de enzimas proteolíticas por serem altamente glicosiladas) ou serem liberadas no lúmen por meio de outro órgão (principalmente o pâncreas, que libera suas enzimas através do suco pancreático). Além disso, há a emulsificação de lipídeos promovida pela ação da bile, também liberada no intestino delgado. As enzimas agem sobre os substratos alimentares ingeridos, reduzindo o tamanho e complexidade de suas moléculas até que elas possam ser absorvidas pelos enterócitos, através de transportadores presentes em sua superfície. O intestino delgado é essencial para a digestão, e possui um tamanho bem maior que o necessário para garantir o seu funcionamento em diversas condições patológicas.

Pâncreas: Outro órgão indispensável para a digestão é o pâncreas. Esse órgão possui tanto uma ação endócrina (secreção de insulina e glucagon) e uma ação exócrina (**secreção de bicarbonato de sódio e enzimas pancreáticas**). O bicarbonato secretado pelo pâncreas é fundamental para a neutralização do ácido estomacal no duodeno, processo esse que também contribui para a ativação de certas enzimas no intestino. As enzimas pancreáticas (**principalmente amilase pancreática, lipases e proteases**), secretadas no suco pancreático, apresentam suma importância para permitir os processos digestivos no lúmen intestinal. Esses processos serão analisados com maiores detalhes posteriormente.

Fígado: O fígado apresenta como principal função a realização de diversos processos metabólicos corporais, além de ser útil no estoque de energia e filtragem de toxinas. No que tange à digestão, o fígado é de suma importância na liberação dos ácidos biliares, que são substâncias lipídicas produzidas pelos hepatócitos, conjugadas com taurina ou glicina para formarem **sais biliares** e estocadas na vesícula biliar. Os sais biliares são depositados no duodeno frente à ingestão de lipídios, e agem emulsificando os lipídios ingeridos, a fim de formarem estruturas mais polares, que são capazes de serem absorvidas pelos enterócitos. Esses processos serão analisados com maiores detalhes posteriormente.

Intestino grosso: No intestino grosso, ocorre grande parte da absorção de eletrólitos, principalmente NaCl. Junto a essa absorção, ocorre importante absorção de água, o que, juntamente com a ação de bactérias da microbiota intestinal, auxilia na formação das fezes.

Enzimas e secretagogos

A maioria das enzimas e substâncias secretadas nos processos digestivos só são liberadas frente a alguma **estimulação** da célula. Essa estimulação é geralmente feita através de outra substância, um **secretagogo**. Esse processo é vital para evitar a liberação exagerada ou desnecessária de enzimas no trato gastrointestinal, o que levaria a gasto energético e metabólico dispendioso e possibilidade de danos teciduais. De maneira geral, as estruturas citadas abaixo produzem suas secreções de forma contínua, mas as armazenam em vesículas (grânulos de zimogênio) que permanecem estacionadas no citoplasma celular. Após a liberação do secretagogo, este interage com receptores presentes na superfície da célula produtora de secreção, o que desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que culmina no aumento do Ca e AMPc intracelular, que promovem a fusão dos grânulos com a membrana plasmática da célula, causando a secreção da substância em questão. No caso das enzimas digestivas, os principais órgãos secretores, seus secretagogos, a enzima ou substância liberada e o substrato dessa enzima ou ação da substância são (Tabela 2):

Tabela 2: Principais órgãos secretores do sistema digestório, seus secretagogos, a secreção induzida, e ação resumida dessa secreção.

Órgão	***Secretagogos principais***	***Secreção estimulada***	***Ações das secreções***
Glândulas salivares	**Acetilcolina**, catecolaminas.	**Amilase Salivar**	*Degradação inicial de polissacarídeos (Amido)*
		NaCl (+H_2O)	*Liberação de líquidos na cavidade oral (saliva)*
Estômago	**Acetilcolina, histamina e gastrina.**	**HCl**	*Redução do pH luminal, quebra de moléculas grandes, desnaturação proteica.*
		Pepsinogênio	*Degradação de proteínas (após se transformar em pepsina)*
Ácinos pancreáticos	**Acetilcolina, colecistoquinina (CCK) e secretina.**	**Enzimas pancreáticas** (amilase, lipases e proteases)	*Degradação de proteínas, lipídios e polissacarídeos.*
		NaCl (+H_2O)	*Auxilia na formação do suco pancreático*
Ductos pancreáticos	**Secretina**	**$NaHCO_3$** (bicarbonato)	*Elevação do pH do duodeno*
Intestino delgado	**Acetilcolina,** serotonina, VIP, guanilina	NaCl (+H_2O)	*Favorece a mobilização de substâncias que estão no lúmen intestinal*

Adaptado de: DEVLIN, T.M. 2011.

Alguns secretagogos possuem importância ímpar e merecem atenção especial:

Acetilcolina: Principal neurotransmissor do **sistema nervoso parassimpático**, é o principal **promotor dos processos digestivos**. Ao se alimentar, ocorre a ativação dessa porção do sistema nervoso, o que promove a liberação de **Ach** nas glândulas digestivas (glândulas salivares, estômago, pâncreas e intestino), promovendo a **liberação de saliva, ácido estomacal e suco pancreático**, assim como gerando outros efeitos promotores da digestão.

Histamina: Produzida pela **mucosa do estômago**, a histamina aumenta a secreção de ácido clorídrico e pepsinogênio (que se transforma em pepsina) pelas células estomacais. Logo, a inibição de seu receptor é o mecanismo de alguns antiácidos.

Serotonina: Estimula a secreção de NaCl pelo intestino e gera a sensação de náusea (se esse estiver muito cheio).

Gastrina: Proteína que aumenta a secreção estomacal de HCl e pepsinogênio, secretada frente à presença de proteínas no estômago.

Colecistocinina: Essa proteína é liberada pelas **células epiteliais endócrinas do duodeno**, quando essas são estimuladas pela **presença de comida ou dos fatores de liberação de colecistocinin**a. Esses fatores são proteínas que são degradadas pelas enzimas pancreáticas. A colecistocinina **estimula a contração da vesícula biliar** e a **secreção do suco pancreático**, estimulando a **secreção de bile e do suco no duodeno**. Os fatores de liberação agem como um sistema de feedback: Se elas estão muito presentes, estimulam a liberação das enzimas que as degradam, o que reduz o seu número e a liberação das enzimas.

Secretina: Outra proteína, é liberada por células endócrinas do **intestino** quando o **pH do lúmen fica abaixo de 5** (ácido). **A secretina estimula a liberação do suco pancreático**, que é rico em **bicarbonato de sódio**, essencial para **neutralizar o HCl** presente no suco gástrico. A secretina também **estimula a liberação de enzimas pancreáticas** que, em pH normal a básico, realizam processos digestórios.

Guanilina: Secretada pelas células caliciformes do cólon (intestino grosso), regula a reabsorção de água e eletrólitos. Ultimamente, causa a secreção de cloreto para o lúmen do intestino, causando maior liberação de água e, se em excesso, diarreia.

VIP (Peptídeo Vasoativo Intestinal): Neuropeptídeo que provoca a secreção de NaCl e água no intestino e pâncreas, importante para a regulação de eletrólitos e da secreção de fluidos.

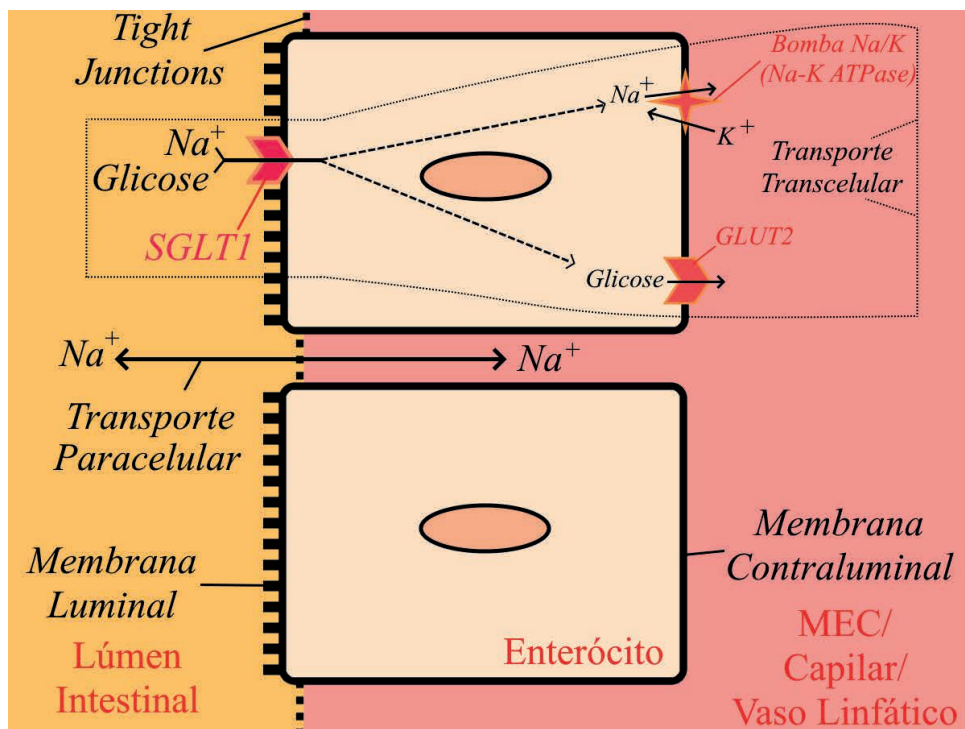
Mecanismos de Transporte

Para que a digestão e absorção de nutrientes ocorra eficientemente, são necessários mecanismos (Fig.63) para possibilitar o transporte de solutos (eletrólitos, macronutrientes e micronutrientes) do lúmen intestinal para capilares e vasos linfáticos, ou vice-versa. De um modo geral, esses mecanismos são divididos em **transporte transcelular** (quando algum soluto entra na célula, atravessa seu citoplasma, e sai do lado oposto) e **transporte paracelular** (quando o soluto consegue atravessar o espaço entre as células, atravessando as *tight junctions*).

O transporte transcelular envolve duas porções da membrana plasmática dos enterócitos: a membrana **luminal** (a que permeia o lúmen intestinal) e a membrana **contraluminal** (a que permeia capilares e vasos linfáticos). Essas membranas são especializadas a fim de cumprirem suas funções fisiológicas:

- A **membrana luminal** contém microvilosidades (pequenas projeções da membrana, que formam a "borda em escova") que aumentam a área de superfície disponível para a absorção de nutrientes. Além disso, contém as enzimas de superfície do enterócito (di- e oligossacaridases, aminopeptidase, dipeptidase, glutamiltransferase, dentre outras), responsáveis por diversos processos digestivos. Por fim, apresenta vários transportadores (SGLT1, GLUT5, cotransportador Na^+-aminoácido, dentre outros) que possibilitam a absorção de nutrientes pelo enterócito.
- A **membrana contraluminal**, por sua vez, não apresenta microvilosidades nem enzimas de superfície. Apresentando constituição semelhante às demais membranas corporais. Possui a bomba Na^+/K^+ (transporte ativo, com gasto de ATP), vital para a manutenção de baixas concentrações de Na^+ no interior do enterócito, além de canais e transportadores que possibilitam a saída de substâncias do enterócito em direção aos vasos sanguíneos e linfáticos (GLUT2, NKCC, transportadores de aminoácidos, etc.) e a entrada dos mesmos quando em jejum. Por fim, há, na membrana contraluminal, receptores para substâncias que possam estar circulantes no sangue (hormônios e secretagogos).

O transporte paracelular depende da **permeabilidade** das *tight junctions*. Essa permeabilidade é maior no intestino delgado e menor no estômago e no intestino grosso, especialmente nas porções mais distais do cólon. Geralmente, quanto maior a diferença de concentração de soluto entre o lúmen intestinal e o meio extracelular, menor a permeabilidade das junções celulares.

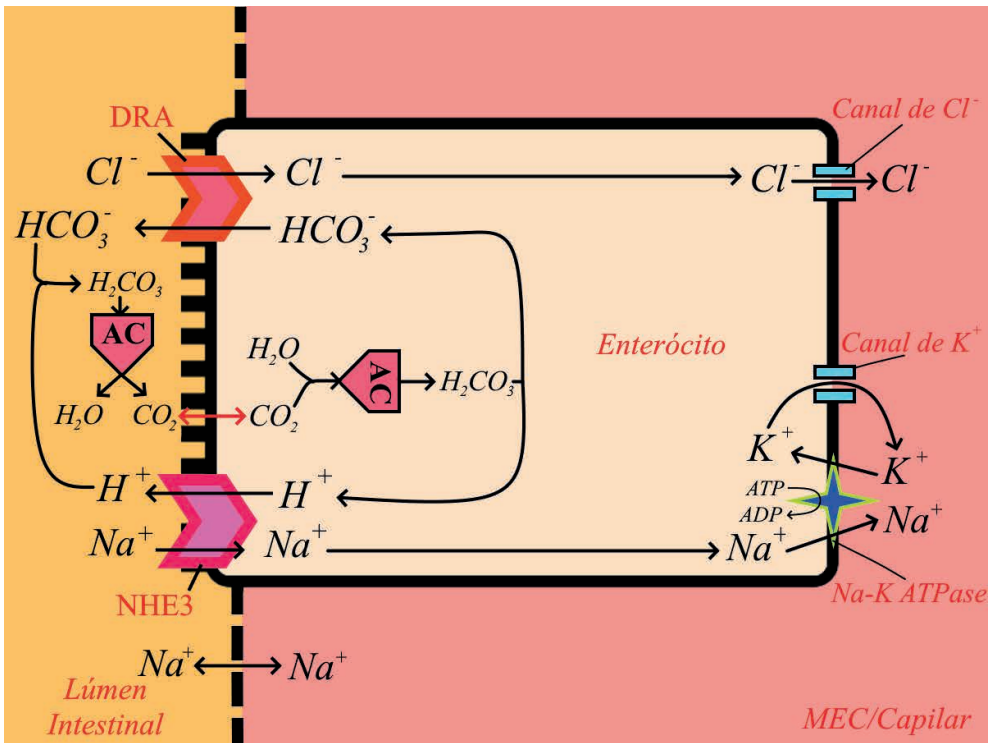
Figura 63: Transportes paracelular e transcelular na mucosa intestinal.

Legenda: Como transporte transcelular, usa-se como exemplo o transporte de glicose através do enterócito. Por sua vez, o transporte paracelular é exemplificado pela difusão livre de íons sódio através das “tight junctions”. MEC: Meio Extracelular; SGLT1: Sodium Glucose Transporter 1; GLUT2: Glucose Transporter 2.

Fonte: Elaboração Própria.

Mecanismos de transporte: Cada substância absorvida pela mucosa intestinal possui seus próprios mecanismos de transporte, utilizando-se de canais iônicos, transportadores ativos e passivos ou simplesmente por difusão simples através das membranas. De uma maneira geral, esses mecanismos são os seguintes:

- **Sódio e Cloro:** O sódio é um íon extremamente importante para o correto funcionamento do corpo humano. Além disso, é vital para os mecanismos de transporte supracitados. A absorção de sódio ocorre de forma concomitante com o cloro. O mecanismo de transporte depende do órgão analisado:
  - **Intestino delgado:** A absorção de sódio ocorre através das *tight junctions* (por onde pode passar em ambas as direções) ou através de transportadores NHE3 (trocador Na^+/H^+ 3), que realizam o transporte *antiport*, inserindo sódio no interior da célula (a favor do gradiente de concentração) e removendo íons hidrogênio (contra o gradiente de concentração). O Cloro, por sua vez, adentra na célula também através de transportadores *antiport* (DRA), que eliminam bicarbonato (HCO_3^-) da célula. O hidrogênio e

bicarbonato eliminados podem se unir, formando ácido carbônico (H_2CO_3), que sofre ação reversa da enzima *anidrase carbônica*, sendo convertida em água e CO_2. O CO_2 pode, então, retornar ao interior da célula através de sua difusão pela membrana luminal, onde pode ser convertido a ácido carbônico e se dissociar em H^+ e HCO_3^-, reiniciando o processo. O sódio que adentrou na célula é eliminado através da *bomba de sódio e potássio*, que, usando ATP, bombeia sódio para o exterior da célula e potássio para seu interior, contra seus gradientes de concentração (o potássio pode ser eliminado da célula por canais iônicos). O Cloro, por fim, pode sair da célula através de canais iônicos (Fig.64).

Figura 64: Mecanismo de absorção de NaCl no intestino delgado

Legenda: Os íons Na^+ também podem se difundir pelas tight junctions, como pode ser observado na porção inferior da figura. NHE3: Trocador sódio/prótons 3; DRA: "down-regulated in adenoma" protein; AC: Anidrase Carbônica. MEC: Meio extracelular

Fonte: Elaboração própria

- **Intestino Grosso:** No intestino grosso, os mecanismos são mais simples. As *tight junctions* são menos permeáveis, não permitindo grande passagem de íons. Logo, os íons Na^+ e Cl^- adentram na célula através de canais iônicos, a favor do gradiente de concentração. Esse gradiente também é criado pela bomba Na/K, como no intestino delgado. A absorção de NaCl no intestino grosso é indispensável para a absorção de água que existe nesse órgão.

- **Glicose e outros monossacarídeos:** As células intestinais apresentam apenas a capacidade de absorver monossacarídeos, não possuindo transportadores para oligo- ou polissacarídeos. Para o transporte de monossacarídeos, há a utilização de *transporte ativo secundário*, através de transportadores passivos que realizam o cotransporte *simporte* do monossacarídeo e de íons Na^+ (com exceção da frutose). Na membrana luminal, existem dois transportadores principais de monossacarídeos:

    - **SGLT1** (Transportador Sódio-Glicose 1): Possibilita a entrada concomitante de *glicose* ou *galactose* (contra seus gradientes de concentração) e íons sódio (a favor de seu gradiente, que foi gerado através da bomba Na/K, logo, se tratando de transporte ativo secundário) na célula.

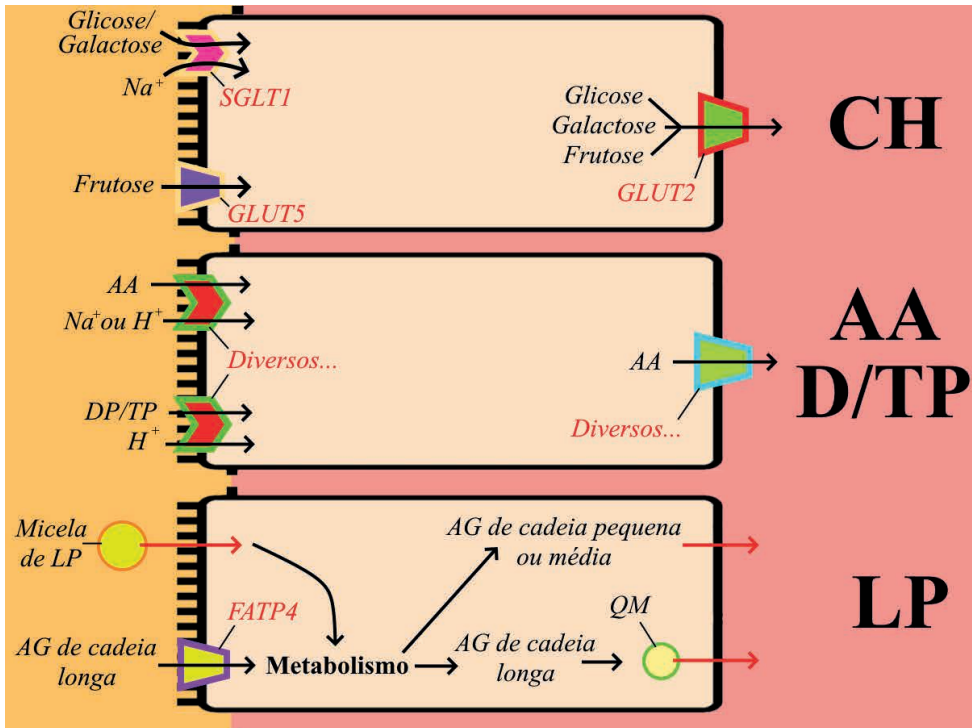
    - **GLUT5** (Transportador de Glicose 5): Possibilita a entrada facilitada de *frutose* na célula, a favor de seu gradiente de concentração.

Já na membrana contraluminal, predomina-se apenas um tipo de transportador de monossacarídeos:

- **GLUT2** (Transportador de Glicose 2): Possibilita a saída facilitada da célula de *glicose, galactose e frutose*, a favor de seus gradientes de concentração.

- **Aminoácidos:** Existem diversos transportadores diferentes para aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos, tanto na membrana luminal quanto na contraluminal. De uma maneira geral, os aminoácidos são transportados (contrariamente ao gradiente de concentração, transporte ativo secundário) para o interior da célula através de cotransportadores *simporte*, concomitantemente com íons sódio ou hidrogênio. Já na membrana contraluminal, a maioria dos transportadores são facilitadores (com algumas exceções), transportando a favor do gradiente de concentração do aminoácido. Algumas doenças, como a Síndrome de Hartnup, são decorrentes de mutações que prejudicam o funcionamento correto dos transportadores de aminoácidos intestinais.

- **Lipídeos:** Os lipídeos apresentam mecanismos de digestão peculiares, que serão melhor explorados mais adiante. Entretanto, no que tange à absorção dos mesmos pelos enterócitos, o processo é simples: as micelas de lipídeos formadas após a emulsificação dos mesmos e ação dos sais biliares se difundem através da membrana plasmática luminal (bicamada fosfolipídica), adentrando na célula. Além disso, ácidos graxos de cadeia longa também podem adentrar na célula através do transportador FATP4. Ácidos graxos de cadeia pequena ou média são enviados diretamente ao sangue através da membrana contraluminal, enquanto que os de cadeia mais longa são convertidos a triglicerídeos e inseridos nos *quilomícrons*, que são eliminados também através da membrana celular contraluminal.

Figura 65: Mecanismos de transporte de nutrientes pela mucosa intestinal

Legenda. CH: Carboidratos; AA: Aminoácidos; DP: Dipeptídeos; TP: Tripeptídeos; LP: Lipídeos; AG: Ácido Graxo; QM: Quilomícron; SGLT1: Transportador Sódio-Glicose 1; GLUT5: Transportador de Glicose 5; GLUT2: Transportador de Glicose 2; FATP4: Transportador de Ácido Graxo 4.

Fonte: Elaboração própria

Digestão e Absorção de Proteínas

As proteínas são extremamente importantes para o funcionamento correto do organismo, por isso, praticamente toda a proteína ingerida é absorvida pelo TGI. Como foi descrito anteriormente, essas substâncias, para serem absorvidas pela mucosa intestinal, devem ser quebradas em suas porções constitutivas, os aminoácidos, ou em pequenos peptídeos com dois ou três aminoácidos. Essa obrigação advém da disponibilidade de transportadores na membrana luminal do enterócito. De maneira simplificada, as proteínas são apenas mecanicamente quebradas na mastigação, e a sua digestão química se inicia apenas no estômago. As proteínas sofrem ação de dois grandes grupos de enzimas: as endopeptidases e as exopeptidases, além de demais substâncias, como o ácido estomacal e a quebra física promovida pelo peristaltismo. As endopeptidases quebram ligações peptídicas (entre aminoácidos) localizadas em porções centrais das proteínas, dividindo-as em porções menores. As exopeptidases, por sua vez, agem nas extremidades das proteínas, removendo aminoácidos singulares do peptídeo. Essas enzimas podem estar

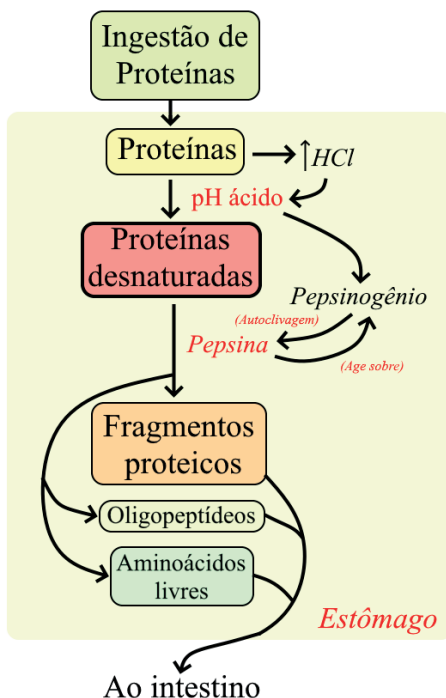
localizadas no lúmen do estômago, do intestino ou na superfície dos enterócitos. No final do processo, os aminoácidos livres, dipeptídeos e tripeptídeos são absorvidos pelos enterócitos. O processo de digestão de proteínas pode ser descrito dessa forma:

(Fase Gástrica - Fig.66)

4. Após a ingestão das proteínas, elas sofrem alguma quebra mecânica na mastigação, mas são enviadas praticamente intactas ao estômago. No estômago, há grandes quantidades de ácido clorídrico (HCl), que mantém o pH em torno de 2. Esse pH ácido promove a **desnaturação** das proteínas ingeridas, tornando-as mais **suscetíveis** à ação enzimática.

5. A mucosa estomacal libera uma proenzima inativada denominada **pepsinogênio**. Em pH ácido (<5), essa proenzima realiza uma **autoclivagem**, gerando, assim, a **pepsina**, uma endopeptidase ativa. A pepsina também possui a capacidade de clivar o pepsinogênio, criando uma espécie de reação em cadeia que cria grandes quantidades dessa enzima.

6. A pepsina age nas proteínas desnaturadas pelo pH ácido, sendo auxiliada pelos movimentos peristálticos estomacais. O resultado são **fragmentos proteicos menores**, alguns **oligopeptídeos** e **aminoácidos livres**. Essas substâncias passam, então, ao intestino delgado.

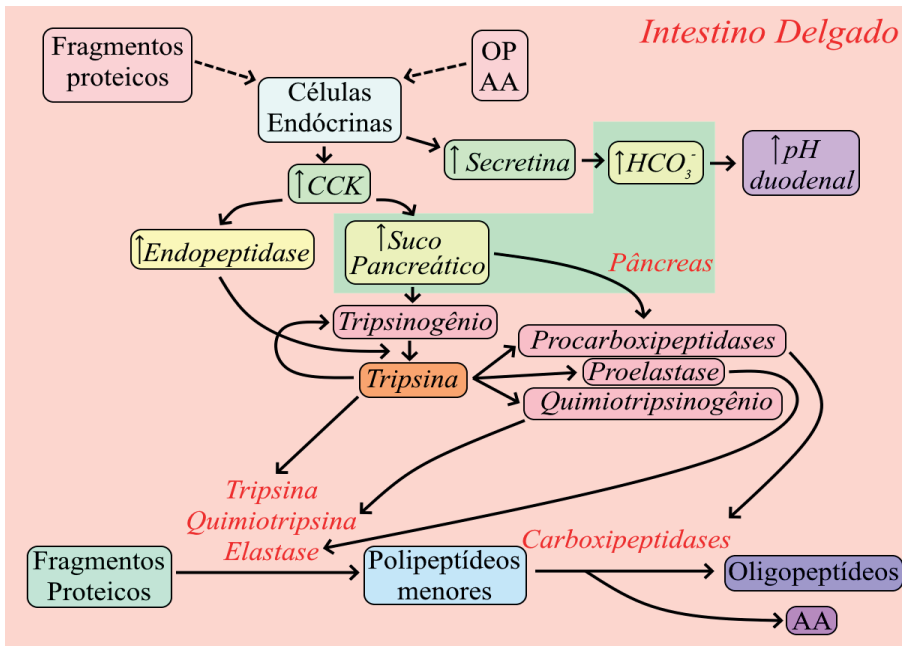
Figura 66: Fase gástrica da digestão proteica.

Fonte: Elaboração própria.

(Fase Pancreática, Fig.67)

Ao chegarem no intestino delgado, as substâncias citadas acima interagem com receptores presentes em células endócrinas intestinais, provocando a liberação de **colecistoquinina** (CCK) e **secretina** na corrente sanguínea. A CCK promove a produção e liberação do suco pancreático rico em proenzimas (tripsinogênio, quimiotripsinogênio, proelastase e procarboxipeptidases), que são secretadas na forma inativa para evitar danos ao pâncreas e dutos envolvidos. Além disso, a CCK também promove a secreção de **enteropeptidase** por células endócrinas intestinais. Por fim, a secretina promove a secreção de bicarbonato por células do ducto pancreático, que promove a neutralização do pH do duodeno (inativando, assim, a pepsina).

Em pH **neutro**, a enteropeptidase age sobre o **tripsinogênio,** convertendo-o em **tripsina** e ativando-o. A tripsina, também em pH neutro, age sobre as demais proenzimas secretadas, transformando-as em **quimotripsina, elastase e carboxipeptidases**. Além disso, a tripsina também age sobre o tripsinogênio, de maneira similar ao que ocorre no estômago com a pepsina.

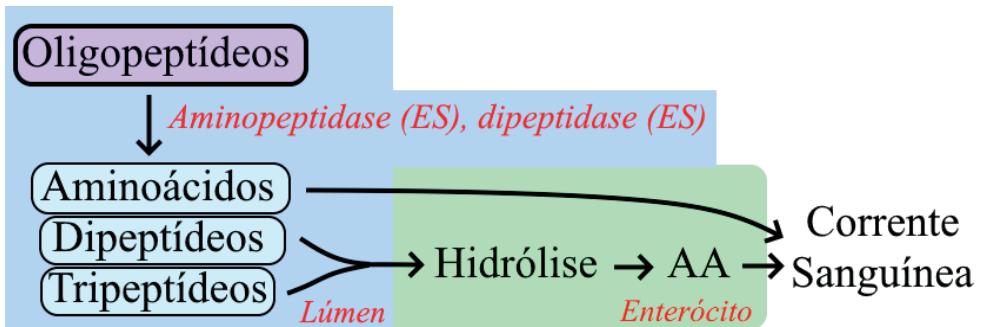
As enzimas tripsina, quimotripsina e elastase são **endopeptidases**, logo, clivam os fragmentos proteicos que vieram do estômago em polipeptídeos ainda menores. Por fim, as enzimas **carboxipeptidases** são **exopeptidases**, e agem sobre os polipeptídios transformando-os em aminoácidos livres e pequenos peptídeos de 2 a 8 aminoácidos cada.

Figura 67: Fase pancreática da digestão proteica.

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: CCK: Colecistoquinina; OP: Oligopeptídeos; AA: Aminoácidos livres

7. O restante da digestão proteica é realizada pelas enzimas de superfície dos enterócitos. Nessa região, existem enzimas como **aminopeptidases e dipeptidases** que clivam oligopeptídeos em aminoácidos livres, dipeptídeos e tripeptídeos.

8. Por fim, os aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são absorvidos pelo enterócito pelos mecanismos expostos acima. No interior dessa célula, os di- e tripeptídeos são hidrolisados e convertidos em aminoácidos. Os aminoácidos, então, são liberados através da membrana contraluminal pelo enterócito. Está concluída a digestão proteica.

Figura 68: Fase Intestinal da digestão proteica, concluindo-a.

Legenda: ES: Enzima de superfície do enterócito; AA: Aminoácido.

Fonte: Elaboração própria.

Digestão e Absorção de Carboidratos

Os carboidratos são ingeridos na forma de **monossacarídeos** (como glicose e frutose), **dissacarídeos** (como lactose, sacarose, maltose e trealose) e **polissacarídeos** (amido, carboidrato de reserva das plantas, e glicogênio, carboidrato de reserva dos animais), e são fontes importantíssimas de energia para o funcionamento do corpo. Entretanto, os enterócitos só conseguem realizar a absorção de **monossacarídeos**, devido à presença exclusiva de transportadores para essa classe de carboidratos. Logo, faz-se necessária a transformação bioquímica de dissacarídeos e polissacarídeos em monossacarídeos. Essa transformação é realizada através do seguinte processo (Fig.69):

1. Durante a ingestão alimentar, e até mesmo antes dela, a produção de saliva pelas glândulas salivares é aumentada. Há, na saliva, a enzima **amilase salivar**, que já inicia a digestão de **amido** e **glicogênio** na cavidade bucal. A amilase inicia a conversão desses polissacarídeos em **maltose** (dissacarídeo formado por duas subunidades de glicose), maltotriose (trissacarídeo) e dextrina (oligossacarídeo). Entretanto, pequena porção do amido e glicogênio ingerido é digerido na cavidade bucal, devido ao tempo curto que o alimento permanece nesse local.

2. Os carboidratos digeridos passam, então, ao estômago, por onde passam relativamente ilesos, chegando, enfim, ao intestino delgado.
3. No intestino, o amido e glicogênio que não foram degradados pela amilase salivar sofrem a ação da **amilase pancreática**, liberada juntamente com o suco pancreático. Essa enzima também converte os polissacarídeos nos três produtos citados acima.
4. Todas as outras enzimas relativas à digestão de carboidratos estão localizadas na superfície dos enterócitos. Essas enzimas agem sobre di- e oligossacarídeos, convertendo-os em monossacarídeos. São elas:

a. **Sacarase:** converte sacarose (açúcar) em glicose e frutose.

b. **Lactase:** converte lactose em glicose e galactose. Sua deficiência está relacionada com a intolerância à lactose.

c. **Maltase:** converte maltose e maltotriose em glicose.

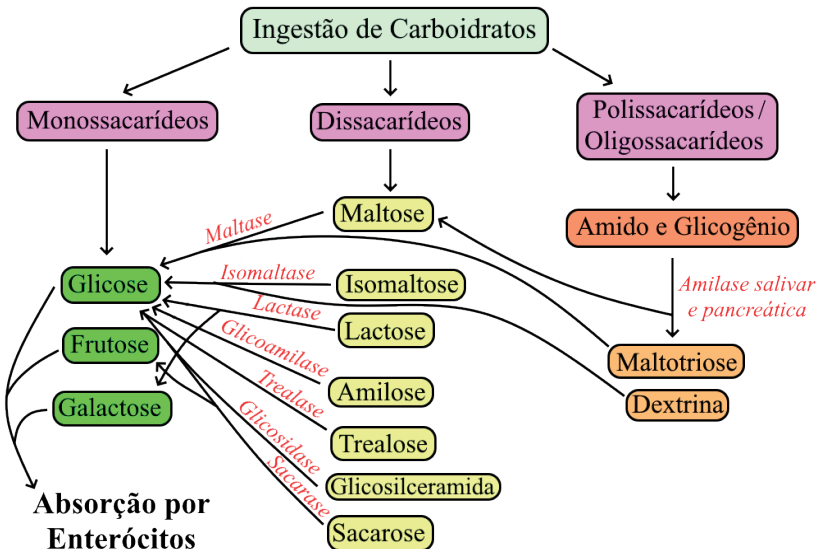
d. Glicoamilase: converte amilose em glicose.

e. Isomaltase: converte isomaltose e dextrina em glicose.

f. Trealase: converte trealose em glicose.

g. Glicosidase: converte glicosilceramida em glicose e ceramida.

5. Após a ação das enzimas de superfície, os monossacarídeos são absorvidos pelos enterócitos e transferidos à corrente sanguínea, seguindo os processos citados acima.

Figura 69: Digestão humana de carboidratos.

Legenda: A glicosilceramida também produz ceramida, um lipídio, após sua clivagem pela glicosidase. As enzimas, em vermelho, com exceção das amilases salivar e pancreática, estão todas localizadas na membrana luminal dos enterócitos.

Fonte: Elaboração Própria

Os carboidratos que não foram quebrados em monossacarídeos absorvíveis pelas enzimas intestinais, seja por alguma deficiência (como no caso da intolerância à lactose) ou por impossibilidade (como no caso da celulose) não são absorvidos pelo intestino. Eles são enviados para o intestino grosso, onde podem sofrer ação de bactérias, através de processos como a fermentação. Isso, quando em excesso, pode gerar acúmulo de gases (CO_2, metano…) e provocar flatulência, distensão abdominal, diarreia, entre outros distúrbios.

Digestão e Absorção de Lipídios

Ao contrário dos macronutrientes analisados acima, a digestão e absorção de lipídios apresenta desafios únicos, já que, ao contrário de proteínas e carboidratos, os lipídios da dieta humana (principalmente triacilglicerídeos, na ordem de 90%) apresentam estruturas químicas apolares. Logo, formam bolhas de gordura nos meios aquosos do TGI, o que reduz a área de ataque de enzimas ao seu substrato (já que essas só conseguiriam agir sobre a superfície das bolhas). Para contornar esses desafios e absorver esses nutrientes essenciais, o corpo utiliza de diversas técnicas, como a emulsificação dos lipídios e posterior formação de micelas através da ação dos “detergentes naturais”, os ácidos biliares. Basicamente, a digestão dos lipídios pode ser descrita da seguinte maneira (Fig.70):

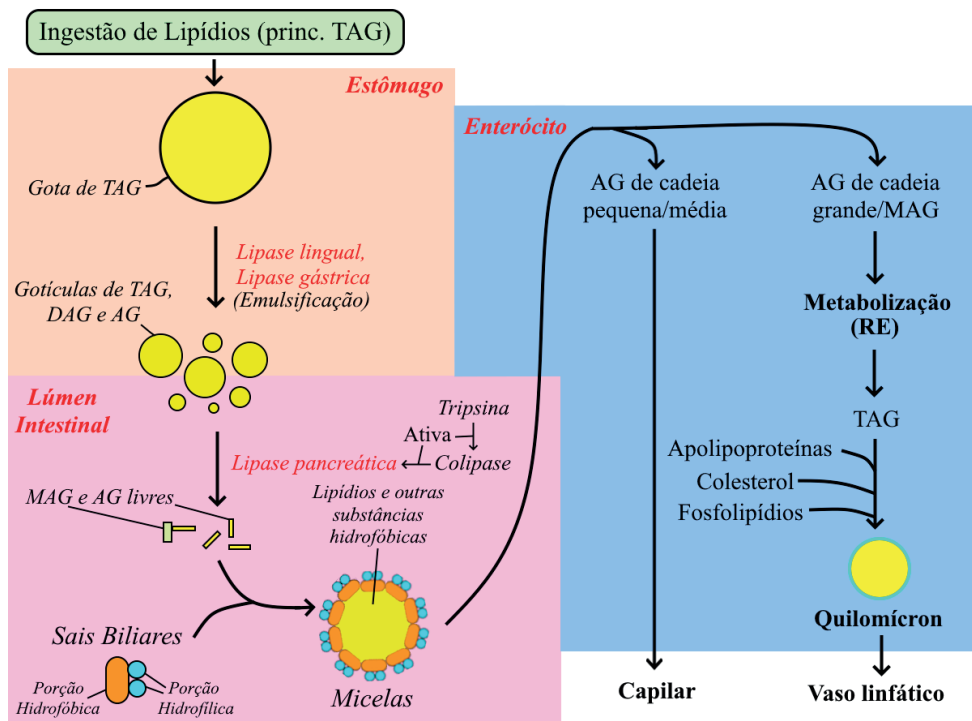
1. Após a ingestão dos lipídios (majoritariamente triglicerídeos), estes formam gotas dispersas no estômago. Nesse órgão, há a ação da **lipase gástrica** (secretada por células estomacais) e da **lipase lingual** (secretada na saliva e deglutida). A lipase catalisa a **hidrólise** parcial dos TAG (triglicerídeos). Entretanto, a taxa de hidrólise é lenta (devido à baixa área superficial das gotas). Após algum tempo, os TAG são parcialmente (~30%) convertidos em **diacilglicerídeos** (DAG) e ácidos graxos. Como esses compostos são mais solúveis em água que os TAG, as gotas de lipídios são divididas em várias pequenas gotículas (**emulsificação)**, aumentando a área de contato e potencializando a ação enzimática. As gotículas passam, então, ao intestino delgado.

2. Ao chegarem no duodeno, os TAG e DAG sofrem ação da **lipase pancreática**. Essa enzima é secretada no suco pancreático e requer a ação da proteína **colipase** (por sua vez, ativada pela **tripsina**) para iniciar sua ação. A lipase pancreática catalisa a hidrólise dos TAG e DAG em **monoacilglicerídeos** (MAG) e ácidos graxos. Além disso, o suco pancreático também contém outras enzimas que agem em outros tipos de lipídios, como o colesterol.

3. Os **sais biliares** são detergentes biológicos secretados pelo fígado (mais detalhes sobre esse processo serão apresentados adiante), ou seja, são moléculas que apresentam uma extremidade **polar** e outra **apolar**, podendo intermediar uma união entre duas substâncias que, normalmente, seriam imiscíveis. Após sua secreção no duodeno por meio da bile, os sais biliares formam, juntamente com as substâncias lipídicas, as **micelas**, que são estruturas tubulares onde a borda do tubo é formada pelas porções hidrofílicas (polares) dos sais biliares e o interior, pelas porções hidrofóbicas dos sais, juntamente com os MAG, ácidos graxos, colesterol, vitaminas lipossolúveis, e outras substâncias apolares. Após sua formação, as micelas “capturam” os lipídios das gotículas dispersas

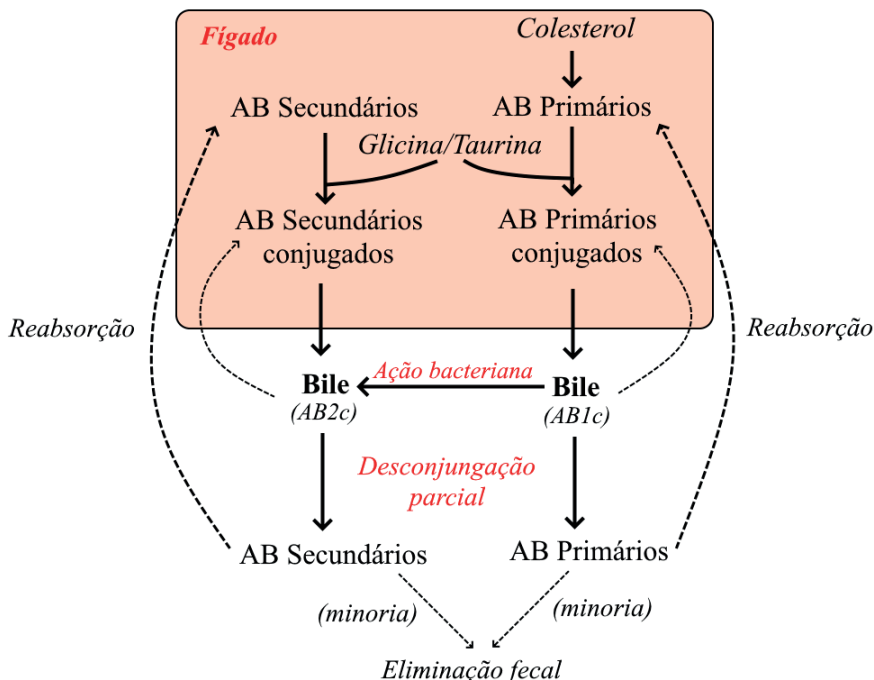
pelo lúmen. Por fim, as micelas entram nos enterócitos por difusão através da membrana luminal, a favor do gradiente de concentração. Sem a ação dos sais biliares e formação das micelas, a absorção de lipídios seria extremamente ineficiente. Entretanto, alguns ácidos graxos possuem certa hidrofilicidade e também podem entrar nos enterócitos sem o auxílio das micelas.

4. Após a entrada nos enterócitos, o destino dos ácidos graxos (AG) absorvidos depende do tamanho dos mesmos. AG de cadeia pequena ou média passam ilesos pelo enterócito e são eliminados nos capilares através da membrana contraluminal. Já os AG de cadeia longa e os MAG são transportados até o retículo endoplasmático da célula e **convertidos em triglicerídeos.** Esses TAG são associados com colesterol, fosfolipídios e **apolipoproteínas** (proteínas globulares sintetizadas para o transporte de lipídios) para formar os **quilomícrons**, que são eliminados através de vesículas para os **vasos linfáticos**. Esse mecanismo evita que grandes quantidades de lipídios atinjam o fígado e o sobrecarregue (já que os quilomícrons devem atravessar toda a circulação sistêmica para chegar a esse órgão) e proporciona acesso eficiente a lipídios por órgãos que os necessitem para necessidades energéticas, como os músculos e o coração.

Figura 70: Digestão, metabolização intestinal e absorção de lipídios.

Legenda: Os quilomícrons são eliminados do enterócito no interior de vesículas. TAG: Triacilglicerídeos; DAG: Diacilglicerídeos; MAG: Monoacilglicerídeos; AG: Ácidos Graxos; RE: Retículo Endoplasmático.

Fonte: Elaboração própria.

Metabolismo de sais biliares: Os sais biliares (formados a partir dos ácidos biliares) são sintetizados pelo **fígado** a partir do colesterol e liberados na bile (Fig.71). Os ácidos biliares primários (ácido cólico e ácido quenodesoxicólico) são sintetizados diretamente pelo fígado, enquanto que os ácidos biliares secundários são criados a partir da ação de bactérias intestinais sobre os primários. Tanto os ácidos biliares primários quanto os secundários são **conjugados** com **glicina** ou **taurina** antes de serem secretados na bile. Essa conjugação visa **aumentar a polaridade** da porção polar do ácido biliar, tornando sua ação mais eficiente. Após passarem pelo intestino, os ácidos biliares são quase totalmente reabsorvidos (no final do intestino delgado ou início do grosso) para a circulação porta hepática, por onde retornam ao fígado, são conjugados (se assim não estiverem) e liberados novamente na bile. Essa recirculação garante que poucas quantidades de bile estejam circulando no corpo, pois, quando em excesso, os sais biliares são altamente tóxicos para a membrana celular (por serem potentes detergentes biológicos).

Figura 71: Metabolismo dos sais (ácidos) biliares.

Legenda: AB: Ácidos Biliares; AB1c: Ácidos Biliares Primários Conjugados; AB2c: Ácidos Biliares Secundários Conjugados. Elaboração Própria.

Fonte: Elaboração própria

Considerações Sobre Micronutrientes

Micronutrientes são substâncias requeridas para o funcionamento do corpo humano em concentrações menores que os três tipos de macronutrientes citados acima. Basicamente, são as **vitaminas** e os **minerais**. Tais elementos são necessários para diversas funções e reações bioquímicas espalhadas pelo corpo, agindo como coenzimas, elementos estruturantes, requisitos de reações químicas, dentre outras funções. As **vitaminas**, na sua maioria, não podem ser sintetizadas pelo organismo, devendo ser ingeridas. Elas são divididas em **lipossolúveis** e **hidrossolúveis**, a saber:

Tabela 3: Vitaminas lipossolúveis

Vitamina	***Considerações gerais***
A (retinol)	*O retinol é produzido a partir dos **carotenoides** (como o β-caroteno, presente na cenoura). Ele é metabolizado em **retinal**, uma substância fundamental para a visão. A deficiência dessa vitamina pode gerar prejuízos à visão, especialmente durante a noite. O retinal pode, ainda, ser transformado em ácido retinóico, que participa da síntese de transferrina (sua deficiência pode gerar anemia).*
D (colecalciferol)	*A vitamina D é peculiar, já que pode ser sintetizada pelo corpo. O colesterol é convertido no fígado a 7-dehidrocolesterol, e essa substância, ao ser exposta na pele a raios solares UV, é convertida a **colecalciferol**, a vitamina D. Essa substância ainda precisa ser metabolizada pelo fígado e rim, sendo convertida em **calcitriol**, a forma ativa da vitamina D. A principal ação desta vitamina é **aumentar a absorção de cálcio pelo intestino**, além de aumentar a remoção de cálcio dos ossos e a síntese de paratormônio. Tudo isso culmina no **aumento da concentração de cálcio sanguínea**. Além disso, apresenta ação no sistema imune.*
E (tocoferóis e tocotrienóis)	*São potentes antioxidantes, pois agem "capturando" espécies reativas de oxigênio existentes pelo corpo. Além disso, auxiliam o sistema imune, participam da respiração celular e de processos neurológicos.*
K (quinonas)	É encontrada naturalmente em vegetais (vitamina K_1) *e produzida pelas bactérias da flora intestinal (vitamina K_2). Sua ação permite a ligação de íons cálcio a várias proteínas corporais (como protrombina e osteocalcina), processo vital para a mineralização óssea e coagulação sanguínea. A deficiência dessa vitamina (comum em recém-nascidos ou indivíduos em uso de antibióticos) pode gerar desmineralização óssea e hemorragias, entre outros problemas.*

Tabela 4: Vitaminas hidrossolúveis

São geralmente coenzimas em vias de geração de energia ou hematopoiese.

Vitamina	***Considerações gerais***
B_1 (Tiamina)	*Rapidamente convertida em* ***Tiamina Pirofosfato (TPP)****, coenzima da* ***piruvato-desidrogenase*** *(enzima vital, que converte piruvato em acetil-CoA) e da* α-cetoglutarato-desidrogenase *(uma das enzimas do Ciclo de Krebs).*
B_2 (Riboflavina)	*Forma* ***flavina-mononucleotídeo****, parte de um dos complexos da* ***cadeia transportadora de elétrons*** *e* ***Flavina Adenina Dinucleotídeo*** *(FAD), que formará o FADH e participará das reações energéticas da célula.*
B_3 (Niacina)	*Podendo ser formada a partir do aminoácido triptofano, forma a* ***Niacinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD)****, que pode ser convertida em NADH ou NADP(H), substâncias vitais para diversos processos celulares.*
"**B_4** (Adenina)"	*Nucleotídeo que era considerado vitamina.*
B_5 (Ácido Pantotênico)	*Parte da* ***Coenzima A****, vital em diversos processos.*
B_6 (Piridoxina)	*Forma* ***piridoxal-fosfato****, uma coenzima da* ***aminotransferase****, enzima vital para o catabolismo de aminoácidos.*
B_7 (Biotina)	*Coenzima no metabolismo de purinas e alguns carboidratos, vital para a manutenção da pele e seus anexos.*
B_9 (Ácido Fólico)	*Age como* ***doador de grupos metil*** *pelas células, sendo vital para a síntese de nucleotídeos e, consequentemente, de DNA. Sua deficiência pode gerar erros na replicação ou transcrição do DNA ou RNA, podendo gerar mutações ou proteínas malformadas. A* ***anemia megaloblástica*** é consequência da deficiência desta vitamina.
B_{12} (Cobalamina)	*Anel porfírico (semelhante ao heme) com um átomo de cobalto no centro, de origem animal. Fundamental para a* β-oxidação ***de ácidos graxos ímpares*** *(número de C ímpar)*

METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um átomo fundamental para o correto funcionamento do metabolismo, já que é presente no grupo **Heme** e em outros locais no corpo. (O heme é fundamental na hemoglobina e em certas enzimas)

Absorção: O ferro presente no grupo heme que é ingerido, como, por exemplo, em carnes, é mais facilmente absorvido do que o ferro presente em outros locais, como em vegetais (como o feijão). *O ferro não é excretado regularmente pelo corpo humano*. Portanto, **sua captação deve ser regulada**, a fim de **evitar seu acúmulo** (que leva à formação de **espécies reativas de oxigênio**, danosas aos tecidos). Duas proteínas são de suma importância nesse controle: a **transferrina** (**transporta** dois íons Fe^{+3}) e a **ferritina** (estoca mais de 4500 íons Fe^{+3}).

Captação intestinal de ferro: A absorção do ferro ocorre principalmente no **intestino delgado**, pelos seguintes processos: O **Fe^{+3}**, seja livre ou proveniente da quebra do heme ingerido, é transformado em **Fe^{+2}** pela enzima **ferrireductase**, e esse íon entra no enterócito pelo transportador inespecífico de metais **DMT-1**. Esse transportador pode ser saturado por outros metais, ou seja, o excesso de um metal pode desencadear a deficiência de outro.

Em caso de **excesso** de Fe na célula, ele é convertido em **Fe^{+3}** e **estocado** na proteína **ferritina**. O Fe^{+2}, então, é **transportado para o sangue pela ferroportina** (pode ser inibida pela hepciclina ou por altas concentrações de ferro no exterior). No sangue, ele é transformado em Fe^{+3} e ligado à **transferrina**, que **transportará o ferro pelo corpo**. Quando chegar em uma célula que precisa de ferro, a transferrina interage com um receptor de membrana e é **endocitada**. No endossomo formado, a transferrina se separa do Fe^{+3} e retorna à superfície, sendo devolvida ao exterior, juntamente com o receptor. O Fe^{+3} é convertido em Fe^{+2} e transferido ao citoplasma pela DMT-1, onde participa de seus processos metabólicos.

Regulação do metabolismo do ferro: Esses processos citados acima são regulados pela **quantidade disponível das proteínas envolvidas.** Ou seja, quanto **mais proteínas**, **maior a captação de ferro**. Existem certas proteínas (IRPs) que, na **presença de ferro**, se ligam a ele e se tornam **inativas**. Quando **ativas**, ou seja, em **pouco ferro**, essas proteínas **se ligam a certas regiões no RNA**, as IREs. Isso faz com que o RNAm fique mais ou menos estável, a depender da proteína envolvida, aumentando ou diminuindo o nível de expressão proteica, respectivamente. Em suma, **se há pouco ferro na célula,** ela produzirá **mais receptores e transportadores**, pela ação dos IRPs e IREs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANATPAT-UNICAMP. Ulcerações Pépticas. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/lamtgi1.html#:~:text=Anatpat%2DUNICAMP&text=%C3%9ALCERAS%20P%C3%89PTICAS%2C%20g%C3%A1stricas%20ou%20duodenais,e%20tecido%20fibroso%2C%20nesta%20ordem>. Acesso em: 04 novembro 2023.

BHON, D. Observação anatômica. 3. ed. Universidade Federal de Pelotas e Universidade de Caxias do Sul. 2022.

CURI, R., PROCOPIO, J. Fisiologia básica. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

DEVLIN, T.M. Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations. 7ª Edição. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2011

FILHO, G.B. Bogliolo: patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2011.

GONZÁLEZ, J. M. et al. Enfermedades hepáticas de causa cardiovascular. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. v. 11, n. 10, p. 601-607, 2012.

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HISTOLOGIA TEXTO E ATLAS UFPR. Sistema Digestório. Disponível em: <http://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-digestorio/>. Acesso em: 04 maio 2024.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP. Tubo Digestivo. Disponível em: <https://mol.icb.usp.br/index.php/16-6-tubo-digestivo/>. Acesso em: 03 novembro de 2023.

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

NASCIUTTI, L. E. et al.; Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. 1ª Edição. São Paulo: Blucher, 2016. ISBN: 9788580391893, DOI 10.5151/9788580391893-12

NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE. Normal Histology - Salivary Gland. Disponível em: <https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/normal-histology/salivary-gland/>. Acesso em: 04 maio 2024.

ONCOGUIA. A Glândula Salivar. Outubro de 2015. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/a-glandula-salivar/2812/509/>. Acesso em: 04 maio 2024.

PAWLINA, W.; ROSS, M. H. Ross: histologia texto e atlas. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

ROSS, M., PAWLINA, W. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular. 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

SOUTHERN ILLINOIS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE. ERG - Gastrointestinal Tract Histology. Disponível em: <https://histology.siu.edu/erg/GI121b.htm>. Acesso em: 04 maio 2024.

STUDOCU. Órgãos Associados ao Trato Gastrointestinal. Disponível em: <https://www.studocu.com/pt-br/document/universidade-estadual-de-campinas/histologia-humana/orgaos-associados-ao-tgi/15468519>. Acesso em: 04 maio 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Estruturas Anexas do Sistema Digestório. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/estruturas-anexas-do-sistema-digestorio/>. Acesso em: 04 maio 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Digestório. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/sistema-digestorio/>. Acesso em: 04 maio 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Mucosa Oral. Disponível em: <https://histobuco.paginas.ufsc.br/mucosa-oral/>. Acesso em: 04 maio 2024.

Júlia de Miranda Moraes - Médica Veterinária pela Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (EVZ/ UFG, 2004). Mestra em Ciência Animal/ Patologia (EVZ/UFG, 2008). Doutora em Ciência Animal/ Patologia (EVZ/ UFG, 2012). Professora de Histologia e Biologia do Desenvolvimento e Patologia Geral do curso de Medicina da Universidade Federal de Jataí (UFJ)

Marillia Lima Costa - Bióloga pela Universidade Federal de Goiás (UFG, 2013). Mestra em Ciências da Saúde (PPGCAS/UFG, 2015). Especialista em Epidemiologia (UFG, 2016). Doutora em Ciências da Saúde (PPGCS/UFG, 2024). Professora Substituta de Anatomia e Fisiologia do curso de Medicina da UFJ

Matheus Felipe de Oliveira - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ

Ana Beatriz Rezende Ribeiro - Acadêmica do 6° período do curso de Medicina da UFJ. ana.ribeiro@discente.ufj.edu.br

Ana Carolina Guimarães Rezende - Acadêmica do 6° período do curso de Medicina da UFJ. ana.rezende@discente.ufj.edu.br

Anna Clara Lopes de Moura - Acadêmica do 6° período do curso de Medicina da UFG. anna.moura@discente.ufg.br

Antônio César Costa Araújo - Acadêmico do 6° período do curso de Medicina da UFJ. antonio.araujo@discente.ufj.edu.br

Bruna Letícia Dias Carvalho - Acadêmica do 5° período do curso de Medicina da UFJ. bruna.carvalho@discente.ufj.edu.br

Bruno Agoncil Pires e Sousa - Acadêmico do 5° período do curso de Medicina da UFJ. bruno.sousa@discente.ufj.edu.br

Daniela Silva Costa - Acadêmica do 5° período do curso de Medicina da UFJ. daniela.costa@discente.ufj.edu.br

João Pedro Marcelino Bueno Câmara Nogueira - Acadêmico do 5° período do curso de Medicina da UFJ. joao.nogueira@discente.ufj.edu.br

Júlia de Miranda Moraes - Professora de Histologia e Biologia do Desenvolvimento e Patologia Geral do curso de Medicina da UFJ. mmjulia@ufj.edu.br

Julyana Alcantara Silva de Araújo - Acadêmica do 6° período do curso de Medicina da UFJ. julyana.araujo@discente.ufj.edu.br

Louise Sofia Carneiro Madeira - Acadêmica do 5º período do curso de Medicina da UFJ. louise.madeira@discente.ufj.edu.br

Luiz Mário Ladeira Resende Araujo - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ. luiz.araujo@discente.ufj.edu.br

Maria Fernanda Jacobino de Sousa - Acadêmica do 5º período do curso de Medicina da UFJ. maria.jacobino@discente.ufj.edu.br

Marillia Lima Costa - Professora Substituta de Morfofisiologia do curso de Medicina da UFJ. marillia.limacosta@ufj.edu.br

Matheus Felipe de Oliveira - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ. wmatheus.de@discente.ufj.edu.br

Nathalia Cavalcante Rocha - Acadêmica do 6º período do Curso de Medicina da UFJ. nathalia.rocha@discente.ufj.edu.br

Nícolas Ventura da Silva Mendes - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ. nicolas.mendes@discente.ufj.edu.br

Pâmella Araújo Cardoso Juscelino - Acadêmica do 5° período do curso de Medicina da UFJ. pamella.juscelino@discente.ufj.edu.br

Pedro Lucas Silveira Duarte - Acadêmico do 6° período do curso de Medicina da UFJ. pedro.duarte@discente.ufj.edu.br

Pedro Paulo Borba Queiroz - Acadêmico do 9º período do curso de medicina da UFJ. pedroqueiroz@discente.ufj.edu.br

Raphael Angeli de Barros Cardoso - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ. raphael.cardoso@discente.ufj.edu.br

Santiago Belarmino Dias de Almeida Neves - Acadêmico do 6º período do curso de Medicina da UFJ. santiago.neves@discente.ufj.edu.br